

Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo
Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology

Gastroenterolog

Letnik 10, številka 22, maj 2006 / *Volume 10, Number 22, May 2006*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Bolnišnica Slovenj Gradec leta 1900 / Hospital Slovenj Gradec in 1900

Sto deset let bolnišnice v Slovenj Gradcu

Hundred and ten years of the Slovenj Gradec Hospital

Čas in izkušnje imajo v človekovem življenju svoje mesto in tega se mi, ki delamo v zdravstvu, še posebej zavedamo. Leta 1896, verjetno prvega dne v aprilu, je zasilna okrajna bolnišnica naselila štiri sobe v poslopju št. 110 na posestvu Meierhof; s tem je bil napravljen odločilni korak k ustanovitvi javne bolnišnice v Slovenj Gradcu. V 110 letih je doživela napredek, ki si ga naši predhodniki niso mogli predstavljati, sami pa si tudi težko zamišljamo, v kakšnih razmerah in s kakšnimi pripomočki so opravljali enako poslanstvo, kot ga danes mi. V vseh teh letih so se prenašale izkušnje in znanje z učiteljev na učence, vse v dobro bolnikom, katerim je bolnišnica tudi namenjena. Stara resnica je, da je napredek v medicini mogoče doseči le s številnimi koraki na dolgi poti, in le zelo redko z enkratnim preskokom.

Jubilej, 110-letnico bolnišnice, smo delovno počastili s spomladanskim srečanjem gastroenterologov in hepatologov Slovenije. Na njem je izkušeni kirurg Janez Gorjanc prikazal del zgodovinskega napredka v gastroenterologiji ter poudaril povezanost med kirurško in internistično vejo medicine.

Že pred letom 1963 so v slovenjegraški bolnišnici opravljali endoskopije z rigidnim gastroskopom in rektoskopom. Velika pridobitev je bila nato leta 1971 nabava fleksibilnega gastroskopa s sponzorskimi sredstvi, ki je omogočil usmerjeno biopsijo želodčne sluznice. Poleg želodčnih biopsij je pokojni Tone Ravnikar leta 1975 uvedel rutinsko kolonoskopijo, za katero je znanje in izkušnje pridobil v Veliki Britaniji. Leta 1983, kmalu za pionirjem intervencijske endoskopije, dr. Borutom Kocijančičem, je začel endoskopsko ustavljati krvavitve iz požiralnika, nekoliko kasneje še iz krvavečih ulkusov želodca in

dvanajstnika. Vse nove preiskave, terapevtski posegi in novejša medikamentna terapija so močno vplivali na kirurgijo abdomna. Občutno se je zmanjšalo število operacijskih posegov zaradi ulkusov in krvavitv zgornjih prebavil, z odločnimi koraki pa se zdaj uveljavlja endoskopska kirurgija.

Že prvi predstojnik bolnišnice v Slovenj Gradcu, dr. Hans Harpf (v letih 1896–1919), je opravljal manjše operacije. Njegovi nasledniki – Železnikar, Strnad, Stopar in Plešivčnik – so sledili razvoju in uvajali nove kirurške metode, tudi na področju abdominalne kirurgije. Po izobraževanju pri prof. Du Boisu sta leta 1990 primarij Nado Vodopija in Lojze Gorjanc opravila prvo laparoskopsko holecistektomijo. V naslednjih letih so se uveljavile še laparoskopska hernioplastika (Vodopija), laparoskopske operacije na debelem črevesu (Breznikar) in drugih delih prebavil. V zadnjih letih so si na Oddelku za splošno in abdominalno kirurgijo pridobili veliko izkušenj z operacijskim zdravljenjem akutnih holecistitisov, hemoroidov (uporaba PPH), zelo dobri rezultati pa se kažejo tudi v kirurškem zdravljenju debelosti s prilagodljivim želodčnim trakom (*Swedish Adjustable Gastric Band – SAGB*). Napredka pri medicinski pomoči si ne bi mogli zamišljati brez sodelovanja vseh sodelavcev in specialistov drugih strok (anesteziologov, radiologov, patologa...).

Ves 110-letni razvoj Splošne bolnišnice Slovenj Gradec bi izgubil svoj pomen, če ne bi gojili spoštovanja do svojih prednikov in učiteljev ter če ne bi dela nadaljevali z njihovo vnemo.

Zdenko Kikec, dr. med.

Gastroenterolog
ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku. Gastroenterolog is the official journal of the Slovene Association for Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

Naslov uredništva / Editorial office
Klinični center Ljubljana

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Urednik / Editors

Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,
Stane Repše, Bojan Tepoš

Uredniški odbor / Editorial Board

Andrej Gruden, Matjaž Koželj, Manfred Mervic,
Rok Orel, Lojze Pleskovič, Stojan Potrč, Pavel Skok,
Valentin Sojar, Milan Stefanovič

Uredniški svet / Editorial Council

Erika Brenčič, Anton Cerar, Breda Jamar,
Borut Kocijančič, Pavel Košorok, Miran Koželj, Igor
Križman, Mirko Omejc, Miran Rems, Marjeta Sedmak,
Marjan Skalicky, Bor Urbančič, Mihael Zajec

Lektor / Reader

Tone Žakelj

**Priprava za tiski in tisk / Desk-top publishing and
printing**

Studio N, Tina Noč, s. p.

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno.
Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za
gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v
članarino.

Naklada 500 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.
Yearly subscription for members of the Slovene Society
for gastroenterology and hepatology is included in the
membership fee.

Printed in 500 copies.

Kazalo / Contents

Zdenko Kikec Sto deset let Bolnišnice v Slovenj Gradcu / <i>Hundred and ten years of the Slovenj Gradec Hospital</i>	1
Zdenko Kikec, Jurij Gorjanc Diagnostika in terapija akutne ishemije črevesja / <i>Diagnosis and treatment of acute mesenteric ischaemia</i>	5
Jasna Volfand, Jana Furlan Vodikovi dihalni testi v gastroenterologiji in izkušnje v Diagnostičnem centru Bled / <i>Hydrogen breath tests in gastroenterology and test results in Diagnostic Centre Bled</i>	8
Zdravko Štor Prehranjevanje po sondi / <i>Tube feeding</i>	15
Marjeta Sedmak, Nataša Fidler-Mis Pomen maščob v prehrani otroka / <i>The role of fats in nutrition of children</i>	24
Aleš Tomažič Crohnova bolezen in laparoskopska kirurgija / <i>Crohn's disease and laparoscopic surgery</i>	32
Miroslav Vujasinović, Bojan Tepes Nealkoholna zamaščenost jeter / <i>Nonalcoholic fatty liver disease</i>	41
Luka Ležaič Scintigrafija z označenimi levkociti v gastroenterologiji / <i>Scintigraphy with labelled leukocytes in gastroenterology</i>	48
Navodila avtorjem / <i>Instructions to authors</i>	54



Diagnostika in terapija akutne ishemije črevesja

Diagnosis and treatment of acute mesenteric ischaemia

Zdenko Kikec¹, Jurij Gorjanc²

¹Interni oddelek, Bolnišnica Slovenj Gradec, Slovenj Gradec

²Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, Bolnišnica Slovenj Gradec, Slovenj Gradec

Prispelo 28. 2. 2006, sprejeto 7. 4. 2006; Gastroenterolog 2006; 22: 5–7

Ključne besede: abdominalna bolečina, akutna ishemija črevesja, papaverin

Key words: abdominal pain, acute mesenteric ischemia, papaverin

Izvleček

Akutna ishemija črevesja je nujno stanje, ki se običajno začne z nenadno hudo bolečino v trebuhu in nadaljuje s slabostjo ter bruhanjem. V nekaj urah nastanejo nekroza črevesja, peritonitis in septični šok. Z laboratorijskimi preiskavami in neinvazivnimi ter invazivnimi slikovnimi metodami moramo čim hitreje postaviti diagnozo. Terapija je odvisna od vzroka ishemije in obsežnosti črevesne okvare. Uporabimo lahko samo antikoagulantno zdravljenje, običajno pa je potrebna laparotomija z resekcijo nekrotičnega dela črevesa in nekajdnevna infuzija vazodilatatorja papaverina po angiografskem katetru, vstavljenem v zgornjo mezenterično arterijo.

Abstract

Acute mesenteric ischaemia is an emergency, clinically most often presented with severe abdominal pain, followed by nausea and vomiting. It leads to bowel gangrene, peritonitis and septic shock some hours after onset. Based on laboratory findings and non-invasive as well as invasive imaging, diagnosis should be assessed as soon as possible. Therapeutic strategies depend on the cause of ischaemia and severity of bowel injury. Anticoagulant therapy can be used as monotherapy, but most often laparotomy and necrotic bowel resection are performed. They are followed by vasodilator papaverin infusion via angiographic catheter into the superior mesenteric artery for some days.

UVOD

Akutna ishemija črevesja (AIČ) nastane zaradi nenadne zapore ali spazma mezenteričnega žilja, ki zmanjšata dotok arterijske krvi ali pa oslabita venosko drenažo (1). Posledice so lahko katastrofalne: gangrena črevesja, perforacija, sepsa in smrt. AIČ je urgentno stanje in zahteva zgodnje prepoznavanje, ustrezne diagnostične postopke in hitro terapevtsko ukrepanje; kljub temu je smrtnost zelo velika. Tanko črevo je pogosteje prizadeto kot debelo. Ishemija debelega črevesa običajno izzveni spontano in brez posledic (2). V prispevku obravnavamo klinične simptome in znake, nekatere diagnostične preiskave in terapevtske postopke.

Tanko črevo oskrbujeta s krvjo *truncus coeliacus* in še posebej zgornja mezenterična arterija (ZMA). Značilno za krvni pretok skozi tanko črevo je, da anatomsko ni enovit, vse različice pa zagotavljajo bogat kolateralni obtok, ki varuje organe pred ishemijo. ZMA se cepi na številne jejunalne in iliakalne veje, ki so terminalne in brez kolateral, zato je tanko črevo zelo občutljivo na zmanjšanje krvnega pretoka. Anatomija visceralnega žilja je v naši literaturi natančno opisana (3).

VZROKI AKUTNE MEZENTERIČNE ISHEMIJE

- Embolija zgornje mezenterične arterije
- Tromboza zgornje mezenterične arterije
- Tromboza mezenterične vene
- Neokluzivna mezenterična ishemija

Natančna razlaga mehanizmov nastanka ishemije je že opisana tudi v slovenščini (3).

KLINIČNA SLIKA

Nenadna huda abdominalna bolečina s hitrim in obilnim praznjenjem črevesja je anamnestični podatek, ki ga običajno dobimo ob prvem stiku z bolnikom. Bolečina se od bolnika do bolnika razlikuje v jakosti in lokaciji, pri 25 % bolnikov z neokluzivno

ishemijo pa je sploh ni. Običajno se kmalu pojavita slabost in bruhanje. Za zgodnje obdobje je značilno, da je klinična slika v neskladju z jakostjo bolečine (1). Z napredovanjem ishemije in nastankom infarkta črevesja postane trebuh napet, trd in brez slišnih peristaltičnih šumov. Zaradi septičnega šoka se pospeši srčni ritem, krvni tlak pa pade. V 70 % dokažemo okultno kri v blatu, zavest je spremenjena pri tretjini starejših bolnikov.

Ker je klinična slika neznačilna, posledice poznega zdravljenja pa hitro usodne, moramo vedno ob pojavu hude abdominalne bolečine pomisliti na AIČ, še posebej kadar so zaznavni nevarnostni dejavniki: aritmija, zastojna srčna odpoved, okvare srčnih zaklopk, nedavno preboleli miokardni infarkt, hipovolemija in hipotenzija. Mezenterična ishemija je pogostejša tudi po srčnih operacijah, pri dializnih bolnikih in ljudeh z vaskulitisom. Dejavniki tveganja je tudi jemanje nekaterih zdravil (digitalisa, diuretikov, vazopresina, kokaina ali amfentaminov).

DIAGNOSTIKA

Občutljivega in specifičnega laboratorijskega testa, ki bi potrdil diagnozo pred razvojem črevesnega infarkta, na žalost ni. V nekaj manjših študijah so našli povišane vrednosti D-dimera pri vseh bolnikih, neodvisno od vzroka ishemije, vendar klinična uporabnost merjenja D-dimera v zgodnji diagnostiki še ni dokazana (4). V poznejši fazi sta opazni levkocitoza in hemokoncentracija, poviša se vrednost laktata, nastane metabolična acidoza. Normalne laboratorijske vrednosti ne izključujejo AIČ in nas ne odvezujejo od nadaljnjih diagnostičnih postopkov. Sprejeto je priporočilo, da ima vsak bolnik z abdominalno bolečino in metabolično acidozo mezenterično ishemijo, dokler ni dokazano drugače. Slikovne diagnostične preiskave so v naši literaturi že opisane (3). Angiografija mezenteričnega žilja je zlati standard za dokazovanje okluzivne in neokluzivne oblike AIČ, saj je zelo (75–100-odstotno) občutljiva in povsem (100-odstotno) specifična; kateter, vstavljen v ZMA, hkrati omogoča infuzijo vazodilatatorja (papaverina) ali trombolitika.

TERAPIJA

Namen terapije je čim hitreje obnoviti pretok krvi skozi črevesje. Vse bolnike z AIČ je treba intenzivno nadzorovati (»monitorirati«) in ukrepati proti hipovolemiji, hipotenziji, srčni odpovedi ali aritmiji. Vstaviti moramo nazogastrično sondo, da se razbremenijo dilatirani želodci, in uvesti terapijo s širokospektralnimi antibiotiki. Kadar so potrebne vazoaktivne snovi, je umesten dobutamin ali majhen odmerek dopamina, ker najmanj zmanjšujeta pretok po visceralnem žilju.

V 50 % primerov AIČ gre za **embolijo zgornje mezenterične arterije**. Znano je, da vsak embolus v ZMA povzroči difuzno vazokonstrikcijo zamašenih in tudi nezamašenih vej; zato je treba žile dilatirati, še preden postane vazokonstrikcija ireverzibilna in še preden tudi uspešna reperfuzija ne more biti več rešilna. Vazodilatacijo dosežemo s papaverinom, ki ga kontinuirano dovajamo po angiografskem katetru 30–60 mg/h več dni zapored (1). Velja, da embolijo ZMA z znaki peritonitisa zdravimo z laparotomijo, embolektomijo in resekcijo nekrotičnega črevesa, hkrati pa dajemo vazodilatator. Čez 24–48 ur je treba napraviti še eno laparotomijo (*second look*) in resecirati na novo nekrotično spremenjeno črevesje. Z lokalno infuzijo trombolitika (streptokinaze, urokinaze ali tkivnega aktivatorja plazminogena) zdravimo v prvih osmih urah od pojava simptomov, ko (še) ni kliničnih znakov nekroze črevesja in kadar ni kontraindikacij. Hkrati apliciramo tudi papaverin. Kirurško eksploracijo napravimo, kadar se v štirih urah tromb ne razgradi ali se povečajo znaki ishemije. Uvedemo še šestmesečno antikoagulantno zdravljenje z varfarinom.

Neokluzivno mezenterično ishemijo zdravimo z odpravo vzroka njenega nastanka in s kontinuirano infuzijo papaverina po angiografskem katetru, dokler vsakodnevna angiografija ne dokaže, da vazokonstrikcije ni več. Študije so pokazale, da se smrtnost ob takšni terapiji zmanjša do 50 %. Kadar so vidni znaki peritonitisa, je potrebna laparotomija, papaverin pa dajemo ves čas: pred kirurškim posegom, med njim in po njem.

Tromboza mezenterične arterije nastane pri pacientih z razvito sistemsko aterosklerozo. Mnogi od njih

so tedne ali mesece pred akutno ishemijo takoj po jedi čutili bolečino v trebuhu. Kadar kolateralnih razvejkov ni, je zaradi akutnega abdominalnega potreben nujni kirurški poseg: reseciramo nekrotični del črevesa, napravimo trombektomijo in rekonstrukcijo mezenteričnih arterij. Papaverin preprečuje vazokonstrikcijo. Kadar pa kolateralni krvni obtok obstaja in ni znakov peritonitisa, pacientu damo le heparin in spremljamo njegovo stanje (1). Antiagregacijska terapija zmanjša verjetnost ponovnega nastanka tromboze mezenterične arterije.

Trombozo mezenteričnih ven najlažje dokažemo z računalniško tomografijo trebuha z intravenoznim kontrastnim sredstvom. Terapija je odvisna od znakov peritonitisa: če jih ni, damo pacientu heparin, kasneje pa za najmanj 6 mesecev varfarin; ob znakih peritonitisa je treba resecirati nekrotični del črevesa in uvesti antikoagulantno zdravljenje (5). Tromboliza v mezenteričnih venah s streptokinazo, urokinazo ali tkivnim aktivatorjem plazminogena je še v eksperimentalni fazi (1).

ZAKLJUČEK

Na akutno ishemijo pomislimo ob pojavu hude abdominalne bolečine, posebej pri ljudeh z nevarnostnimi dejavniki zanjo. Naša naloga je, da z diagnostičnimi postopki izključimo ostale pogostejše vzroke bolečine in z angiografijo ugotovimo vzrok nastanka mezenterične ishemije. Čim hitreje moramo nadaljevati z medikamentnim in kirurškim zdravljenjem. Kljub pravočasnim in ustreznim ukrepom, ki lahko zmanjšajo smrtnost za polovico, je le-ta še vedno velika.

Literatura

1. Burns BJ, Brandt LJ. Intestinal ischemia. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 1127–43.
2. Brandt LJ. Colonic ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 203–18.
3. Popović P. Racionalna slikovna diagnostika mezenterične ishemije. *Gastroenterolog* 2005; 21: 47–55.
4. Acosta S, Nilson TK, Bjorn M. Preliminary study of D-dimer as a possible marker of acute bowel ischemia. *Br J Surg* 2001; 88: 385–90.
5. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1683–8.

Vodikovi dihalni testi v gastroenterologiji in izkušnje v Diagnostičnem centru Bled

Hydrogen breath tests in gastroenterology and test results in Diagnostic Centre Bled

Jasna Volfand, Jana Furlan

Ambulanta za prehransko preobčutljivost, Diagnostični center Vila Bogatin Bled, Bled

Prispelo 1. 3. 2006, sprejeto 6. 4. 2006; *Gastroenterolog* 2006; 22: 8–14

Ključne besede: bakterijska poselitev tankega črevesja, laktozna intoleranca, malabsorpcija fruktoze

Key words: fructose malabsorption, lactose intolerance, small intestinal bacterial overgrowth

Izvleček

Vodikovi dihalni testi so varna, neinvazivna, pre malo uporabljana diagnostična metoda v diagnostiki dispepsije, funkcionalnega meteorizma, kronične diareje, še posebej ob sumu na malabsorpcijo ogljikovih hidratov in bakterijsko poselitev tankega črevesja. Prikazane so fiziološke osnove in praktična izvedba vodikovih dihalnih testov ter interpretacija njihovih rezultatov. Najpogostejše indikacije zanje so malabsorpcija laktoze, fruktoze in bakterijska poselitev tankega črevesja. Predstavljeni so rezultati 3-letne rabe testov v Diagnostičnem centru Bled.

Abstract

Hydrogen breath tests are a safe, non-invasive, underutilized diagnostic method in evaluating dyspepsia, functional bloating, and chronic diarrhoea, primarily in cases of suspected carbohydrate malabsorption and small intestinal bacterial overgrowth. The physiological basis of tests, their procedure, and interpretation of their results are presented. The most common indications for the use of hydrogen breath tests are malabsorption of lactose or fructose, and bacterial overgrowth. Results of a three-year series of hydrogen breath test performed at Diagnostic Centre Bled are presented.

Jasna Volfand, dr. med.
Diagnostični center Bled
Pod skalo 4, 4260 Bled
E-naslov: jasna.volfand@dc-bled.si

UVOD

Skozi pljuča se z okolico izmenjujejo vsi plini, ki nastajajo v presnovi človeškega telesa, ne le ogljikov dioksid in kisik. Izdihani zrak je zato lahko ogledalo presnove v telesu. V gastroenterologiji se že dalj časa uporabljajo dihalni testi, ki merijo razne pline v izdihanem zraku, kot preprosta in varna metoda za ugotavljanje raznih boleznih prebavil (1). V zadnjem času sta se uveljavili predvsem dve skupini testov.

¹³C-dihalni testi: spojine, ki so obogatene z naravnim stabilnim izotopom ¹³C, vstopajo v presnovo in se v odvisnosti od presnovnih procesov pretvorijo v ¹³CO₂, ki se izloča skozi pljuča. Iz spremenjenega razmerja med ¹²CO₂ in ¹³CO₂ je mogoče oceniti uspešnost presnove zaužitega substrata in s tem tudi aktivnost encimskih sistemov. Različnost zaužitih substratov omogoča testiranje več funkcij. Ker je priprava substratov in analizatorjev zapletena in draga, se substrati uporabljajo le v najmanjši možni količini, kar običajno ni enakovredno fiziološkemu odmerku. Najbolj uveljavljen je test s ¹³C-sečnino za ugotavljanje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, teoretično pa lahko tudi s temi testi ugotavljamo malabsorpcijo ogljikovih hidratov, ocenimo delovanje trebušne slinavke, jeter itd.

Z **vodikovimi dihalnimi testi** v izdihanem zraku merimo vodik, ki nastaja v črevesju z bakterijsko fermentacijo ogljikovih hidratov; ta proces je edini znatni vir vodika v človeškem telesu. Za testiranje lahko uporabljamo naravne ogljikove hidrate v fizioloških odmerkih, t.j. v količinah, s katerimi tudi sicer vstopajo v proces prebave in absorpcije.

Princip vodikovih dihalnih testov

Preiskovanec na tešče (in po nekaterih dodatnih izpolnjenih pogojih za test) zaužije testni odmerek sladkorja. Ko sladkor v prebavilih pride v stik z bakterijami, ga le-te fermentirajo, pri čemer nastaja vodik. Del vodika se absorbira in raztopi v krvi, ki ga prenese v pljuča, od koder se izloči z izdihanim zrakom, del pa se lahko – v odvisnosti od sestave bakterijske flore – porabi v procesih acetogeneze, sulfidogeneze in metanogeneze.

Prav metan je večkrat mogoče zaznati v izdihanem zraku tudi v izdatnejših količinah.

Uporabnost vodikovih dihalnih testov

Bakterijska fermentacija ogljikovih hidratov in tvorba vodika je tipična za tri klinične situacije (3):

- malabsorpcija: ker je razgradnja oz. absorpcija prebavljivih ogljikovih hidratov, npr. laktoze, v tankem črevesju nepopolna, postane preostanek sladkorjev v debelem črevesu substrat bakterijske fermentacije;
- ko je anaerobna flora tudi v tankem črevesju, torej pri t.i. bakterijski poselitvi tankega črevesa: proces bakterijske fermentacije konkurira običajni absorpciji katerega koli sladkorja, tudi glukoze, že v tankem črevesju;
- fiziološko stanje: neprebavljivi ogljikovi hidrati iz hrane, npr. laktuloza ali oligosaharidi (verbasukoza, rafinoza v fižolu in drugih vrstah sadja ali zelenjave), prispejo v debelo črevesje in povzročijo nastajanje plinov.

Vodikove dihalne teste lahko torej koristno uporabimo pri opredelitvi:

- maldigestije ali malabsorpcije laktoze, fruktoze, sorbitola, saharoze in drugih mono- in disaharidov;
- bakterijske poselitve tankega črevesja;
- oceni časa prehoda skozi tanko črevesje (po zaužitju neprebavljivega substrata, npr. laktuloze, merimo čas do porasta vodika v izdihanem zraku).

V zvezi z opredelitvijo teh motenj so vodikovi dihalni testi vključeni tudi v svetovne, ameriške, britanske in druge smernice (4–6) za obravnavo bolnikov s sindromom prevzdražljivega črevesja in s kronično drisko.

Prednosti vodikovih dihalnih testov so:

- neinvazivnost: pri običajnem krvnem laktoznem tolerančnem testu je potreben večkratni odvzem krvi. Vodikov dihalni test je zaradi svoje neinvazivnosti še zlasti primeren za otroke;
- klinična relevantnost: merimo spremenljivko, ki bolniku dejansko povzroča težave. Pri laktozni intoleranci posredno merimo količino neresorbirane laktoze oz. plinov, ki iz nje nastanejo, kar bolniku

tudi povzročča klinične težave. Koncentracija glukoze v krvi ni v povezavi z nastankom težav in je odvisna od številnih drugih regulacijskih mehanizmov, zato je njeno merjenje klinično nerelevantno;

- za test lahko uporabimo običajne, vsakdanje količine sladkorjev.

Izvedba vodikovega dihalnega testa

Dva tedna pred testom pacient ne sme biti izpostavljen ničemur, kar bi lahko spremenilo sestavo in aktivnost njegove črevesne bakterijske flore, t.j. ne sme imeti nikakršne antibiotične terapije niti kake hujše driske ali čiščenja za rentgenske oz. endoskopske preiskave. Dan pred testom lahko uživa le prebavljive ogljikove hidrate, 12 ur pred testom pa mora biti tešč; pije lahko le vodo in vzame nujna zdravila. Ne sme kaditi in biti hujše telesno dejaven.

Neposredno pred testom splakne usta z raztopino antiseptika, nato pa pihne v posebno zbiralno vrečko osnovni vzorec zraka. Zelo uporaben je poseben sistem vrečk z zaklopkami, ki dopuščajo, da se odstrani zrak mrtvega dihalnega prostora.

Po zaužitju raztopljenega odmerka sladkorja pacient v časovno določenih presledkih oddaja vzorce izdihanega zraka. Ponavadi ga spremljamo 4 ure, ko zapisujemo tudi njegove simptome. Rezultat testa ovrednotimo kot pozitiven, če koncentracija vodika poraste za vsaj 20 ppm ali metana za 8 ppm nad izhodiščno (2, 7). V zadnjem času so predlagali še druga merila pozitivnosti, na primer porast vodika v 6. uri po zaužitju sladkorja nad 6 ppm ali če je vsota vrednosti vodika v 5., 6. in 7. uri večja od 15 ppm (8), vendar ta merila še niso širše sprejeta, predvsem ker zahtevajo daljšo obremenitev preiskovanca.

Aparature

Aparati za merjenje vodika v izdihanem zraku so dveh vrst:

- preprosti prenosni merilniki na osnovi elektrokemičnih celic;
- plinskromatografski sistemi; nekateri omogočajo tudi določitev metana in popravek rezultata glede na vrednost ogljikovega dioksida v vzorcu (2, 3, 7).

Pomen določanja metana

Če so v črevesni bakterijski flori tudi metanogene bakterije, se del vodika porabi za tvorbo metana, kar lahko povzroči lažno negativen rezultat vodikovega dihalnega testa. Zato je umestno meriti tudi metan. Nekateri raziskave zadnjih let povezujejo metanogeno bakterijsko floro v črevesju z različnimi bolezenskimi simptomi, npr. s kroničnim zaprtjem zaradi počasne prehode (9, 10). Vzroki za poselitev črevesja z metanogeno floro niso znani, pogostejša pa je pri ženskah, pri starostnikih je več kot pri malčkih. Ker so ugotovljene tudi medetnične razlike, je možna vloga genetskih dejavnikov (11, 12). V skupini preiskovancev v Diagnostičnem centru Bled smo zaznali tvorbo metana pri najmanj 22 % preiskovancev.

VODIKOVI DIHALNI TESTI V SLOVENIJI

Vodikovi dihalni testi so se v gastroenterologiji uveljavili že v osemdesetih letih prejšnjega stoletja. Iz tega obdobja izhajajo tudi prvi poskusi diagnostike laktozne intolerance v Sloveniji (13), vendar je raba dihalnih testov po začetnem navdušenju nad njimi zamrla, medtem ko se je v svetu dodobra utrdila in pridobivala še nove indikacije.

V Diagnostičnem centru Bled smo vodikove dihalne teste začeli delati leta 2003. Uporabljamo plinskromatografski aparat *Microlyser SC* (Quintron), ki omogoča tudi merjenje metana in popravek rezultata glede na koncentracijo ogljikovega dioksida v izdihanem zraku. Do 31. 10. 2005 smo opravili 700 testov. Ob posameznih kliničnih slikah v nadaljevanju opisujemo svoje klinične izkušnje.

Malabsorpcija laktoze

Malabsorpcija laktoze je pogosta motnja, posledica pomanjkljive aktivnosti encima laktaze (beta-D-galaktozidaze, laktaza-florizin hidrolaze), ki je v vrških resic v tankem črevesju in hidrolizira laktozo v njene sestavne dele, glukozo in galaktozo. Zaradi izpostavljene lokacije je pri različnih boleznih tankega črevesja (pri celiakiji, kronični vnetni črevesni bolezni, infekcijskih boleznih idr.) encimska aktivnost laktaze pogosto zmanjšana – *sekundarna hipolaktazija*. Sicer

so koncentracije tega encima fiziološko visoke le pri novorojenčkih in dojenčkih, kasneje pa se pri večini ljudi njegova aktivnost genetsko programirano nepovratno zmanjša. Naravno stanje je torej »nepersistenca« laktaze. Šele sorazmerno novonastala mutacija pred približno 10.000 leti je omogočila obstoj laktaze tudi v odrasli dobi; mutacija se je zaradi evolucijske prednosti razširila predvsem pri živino-rejskih plemenih na severozahodu Evrope, kjer je zdaj prevladujoč genotip in je zato naravno stanje »nepersistenca« laktaze v odrasli dobi označeno kot *pomanjkanje laktaze (hipolaktazija oz. primarna hipolaktazija odraslih)*, posledična motnja pa *malabsorpcija laktaze* in – v primeru klinične simptomatike – *laktozna intoleranca*.

V nordijskih deželah in Veliki Britaniji je prevalenca primarne hipolaktazije odraslih od 4–7 %; večja se proti jugovzhodu Evrope (do 46 %), v deželah z nekavkazijskim prebivalstvom pa je praviloma 80–100 % (14). V Sloveniji so bile prve študije napravljene na vzorcu otrok in mladostnikov v SV Sloveniji, pri čemer je bila z vodikovim dihalnim testom ugotovljena prevalenca malabsorpcije 22–33 % in prevalenca intolerance 2–3 % (13).

Leta 2002 so odkrili tudi polimorfizem –13910C>T, ki je po dosedanjih študijah 100-odstotno povezan s persistenco laktaze v odrasli dobi. Ne gre za spremembo v samem genu za laktozo, pač pa v regiji njegovega promotorja (15). Genetsko testiranje se zaenkrat uporablja predvsem v študijske namene in nedavno je bila objavljena tudi slovenska študija (16), v kateri avtorice ugotavljajo pogostost polimorfizma –13910C>T v slovenski populaciji; v skupini 172 zdravih preiskovancev jih je imelo kar 39 % genotip CC, ki je povezan z majhno aktivnostjo laktaze v odrasli dobi.

Klinična slika malabsorpcije oz. intolerance za laktozo ni vedno klasična trojka meteorizma, borborigma in diareje, ampak se dostikrat lahko kaže tudi bolj prikrito v okviru sindroma prevzdražljivega črevesja (17–20), zato priporočajo, da se v sklopu obravnave tovrstnih bolnikov izključi tudi morebitna malabsorpcija laktaze (5, 17, 19).

Za diagnostiko hipolaktazije se najpogosteje uporabljajo preskusna izločitvena dieta, krvni laktozni tolerančni test ali vodikov dihalni test, ostale možnosti (urinski testi, ¹³C-dihalni testi, aktivnost disaharidaz v črevesni sluznici in genetski test) se uporabljajo le v študijske namene ali v posebnih kliničnih situacijah. Študije kažejo, da so tako preskusna izločitvena dieta kot tudi bolnikova lastna opažanja glede neprenašanja mleka pogosto varljiva (19, 21, 22). Dandanašnji je laktoza namreč pomembna surovina v prehrabeni industriji, zato jo lahko zasledimo v številnih drugih jedeh, ne samo v mleku (23). Samo preskusna dieta je torej nezanesljiv dokaz laktozne intolerance; treba je poseči po laboratorijskih metodah. Dokazali so, da izvid vodikovega dihalnega testa bolje sovпада z bolnikovimi težavami kot krvni laktozni tolerančni test (24).

Rezultati vodikovih dihalnih testov z laktozo v Diagnostičnem centru Bled

Dihalni test z laktozo smo opravili pri 522 bolnikih s sindromom prevzdražljivega črevesja, nepojasnjenim meteorizmom ali kronično diarejo. Nekateri so navajali neprenašanje mlečnih jedi, večina pa vzroka svojih težav ni poznala. Kar pri 45 % smo dokazali malabsorpcijo laktoze, pri 21 % pa tudi značilne težave oz. laktozno intoleranco (tabela 1).

Tabela 1: Rezultat vodikovih dihalnih testov z laktozo. *Table 1. Results of hydrogen breath tests with lactose.*

	Število preiskovancev	Odstotni delež
Laktoza 25 g	522	100
S pozitivnim rezultatom	234	45
S tipičnimi težavami	111	21

Malabsorpcija fruktoze

Fruktoza je monosaharid, ki se iz črevesja absorbira z difuzijo, ki jo olajšuje prenašalec GLUT5. Malabsorpcija fruktoze je pogosta motnja, ki je posledica pomanjkljive zmogljivosti prenašalca (1). Malabsorpcija fruktoze je znan vzrok za diarejo malčkov,

v zadnjih letih pa se je pojavilo več poročil o klinični pomembnosti te motnje tudi pri odraslih (25–28). Zaužitje večje količine fruktoze lahko zato sproži nastanek enakih težav in simptomov – meteorizma, flatulence in diareje – kot pri laktozni intoleranci. Fruktoza je naravno v sadju, dandanašnji pa je tudi pogosto dodana raznim industrijsko pripravljenim prehrabnim in tudi dietnim izdelkom ter sladkanim pijačam. Test poteka enako kot test z laktozo. Stroga kontraindikacija je le hereditarna fruktozna intoleranca (2).

Rezultati vodikovih dihalnih testov s fruktozo v Diagnostičnem centru Bled

Testirali smo 109 preiskovancev (tabela 2). Malabsorpcijo smo dokazali pri slabi polovici vseh pregledanih, približno vsak tretji med njimi je imel tudi težave po zaužitju sorazmerno majhne količine fruktoze (25 g), ki je lahko že v eni pločevinki osvežilne pijače. Potrditev diagnoze pri naših preiskovanih kaže, da imajo simptome malabsorpcije fruktoze tudi odrasli s funkcionalnimi boleznimi prebavil v našem okolju, vendar nanjo preredko pomislimo.

Tabela 2. Rezultat vodikovih dihalnih testov s fruktozo.
Table 2. Results of hydrogen breath tests with fructose.

	Število preiskovancev	Odstotni delež
Fruktoza 25 g	109	100
S pozitivnim rezultatom	50	46
S tipičnimi težavami	15	14

Bakterijska poselitev tankega črevesja

Bakterijska flora je praviloma obilna le v debelem črevesju. Sindrom bakterijske poselitve tankega črevesja (BPTČ) je skupek simptomov in laboratorijskih znakov, ki so posledica malabsorpcije hranil zaradi povečane količine bakterij v zgornjih odsekih prebavne cevi (29). Nastane lahko značilna klinična slika malabsorpcijskega sindroma. Vedno več je tudi poročil o oligosimptomatskih bolnikih, pri katerih ni zaznani anatomskih ali funkcionalnih motenj niti jasnih laboratorijskih znakov malabsorpcije, ampak

so zaradi meteorizma in kronične diareje obravnavani z diagnozo sindrom prevzdražljivega črevesja. Nekateri poročajo o odličnem kliničnem uspehu zdravljenja takšnih bolnikov z antibiotiki, drugi pa zavračajo verjetnost, da bi bili simptomi razdražljivega črevesja povezani z bakterijsko poselitvijo tankega črevesja (30–37).

Zlati standard za diagnozo BPTČ je kultura duodenalnega aspirata, ki je invaziven in tehnično zahteven poseg. Alternativna možnost so dihalni testi, bodisi ¹³C-ksilozni test ali pa vodikov dihalni test z glukozo ali laktulozo (29). Po zaužitju glukoze pričakujemo, da se popolnoma absorbira; morebitno izločanje vodika ali metana je znak, da je zaužita glukoza naletela na bakterije že v tankem črevesju. Laktuloza pa je neprebavljiv oligosaharid, pri katerem v določenem času po zaužitju vedno pričakujemo porast vodika ali metana. Če porasteta prezgodaj, npr. že v 90 min, je to znak, da so bakterije že v zgornjih odsekih prebavne cevi.

Rezultati vodikovih dihalnih testov z laktulozo in glukozo v Diagnostičnem centru Bled

Na osnovi kliničnih znakov ali izvidov drugih testov smo posumili na BPTČ pri 52 bolnikih. Pri njih smo napravili 17 vodikovih dihalnih testov z glukozo in 38 z laktulozo (pri nekaterih bolnikih oba). Vsi bolniki so imeli poprej opravljeno običajno laboratorijsko, endoskopsko in večina tudi rentgensko diagnostiko (jejunoileografijo), ki pa ni pri nikomer dokazala sprememb, ki bi te bolnike povezovale z nastankom BPTČ. Merila za diagnozo BPTČ je izpolnjevalo kar 29 oz. 53 % preiskovancev. Če za primerjavo uporabimo kot glavno merilo porast vodika ali metana v prvih 90 minutah tudi pri izvidih s pozitivnim rezultatom laktoznih dihalnih testov, lahko tudi v tem primeru podamo sum na BPTČ pri skoraj 55 % preiskovancev.

Vsekakor so naši bolniki zelo izbrana skupina z dolgoletnimi težavami. Vseeno pa lahko trdimo, da je ta motnja pri naši populaciji bolnikov s funkcionalnimi boleznimi prebavil pogostejša, kot smo mislili poprej. Z empirično antibiotično terapijo smo zdra-

Tabela 3. Rezultat vodikovih dihalnih testov z laktulozo in glukozo.
 Table 3. Results of hydrogen breath tests with lactulose and glucose.

	Število preiskovancev	S pozitivnim rezultatom	Odstotni delež
Laktuloza 10 g	38	22	58
Glukoza 50 g	17	7	41

vili le posameznike z zelo izrazitimi težavami, vendar pa uspeh ni bil dolgotrajen. Obravnava teh bolnikov bi vsekakor zahtevala še poglobljene nadaljnje raziskave sestave bakterijske flore in dejavnikov, ki povzročajo razselitev bakterij po tankem črevesju (36, 37).

ZAKLJUČEK

Vodikovi dihalni testi so se v dolgoletni praksi v svetu izkazali za uporaben diagnostični pripomoček pri obravnavi bolnikov z malabsorpcijo in s funkcionalnimi boleznimi prebavil. Njihova glavna prednost je neinvazivnost, sprejemljiva cena in klinično uporaben rezultat. Poleg ugotavljanja laktozne malabsorpcije je smiselno pri bolnikih s funkcionalnimi boleznimi prebavil iskati tudi malabsorpcijo fruktoze. V prihodnosti pa lahko pričakujemo še rezultate študij, ki bodo natančneje opredelili vlogo vodikovih dihalnih testov v iskanju morebitne bakterijske poselitve tankega črevesja pri bolnikih s simptomi sindroma prevzdražljivega črevesja.

Literatura

- Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (5): 1113–26.
- Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J. Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1071–90.
- Henning BF, Doberauer C, Tepel M, Gillessen A. H₂-Atemtests. Anwendungserleichterungen für die Verbreitung im klinischen Alltag. *Internist Prax* 1997; (37): 745–57.
- WGO-OMGE Practice Guideline: Malabsorption. <http://www.omge.org/globalguidelines/guide03/guideline3.htm>
- Anonymous. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123 (6): 2105–7.
- Thomas PD, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea. 2nd ed. *Gut* 2003; 52 (Suppl V): v1–v15.
- Hamilton LH. *Breath tests & gastroenterology*. 2nd ed. Quintron Instrument Company, 1998.
- Di Stefano M, Missanelli A, Miceli E, Strocchi A, Corazza GR. Hydrogen breath test in the diagnosis of lactose malabsorption: accuracy of new versus conventional criteria. *J Lab Clin Med* 2004; 144 (6): 313–8.
- Pimentel M, Mayer AG, Park S, Chow EJ, Hasan A, Kong Y. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci* 2003; 48 (1): 86–92.
- Soares AC, Lederman HM, Fagundes-Neto U, de Moraes MB. Breath methane associated with slow colonic transit time in children with chronic constipation. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (6): 512–5.
- Flatz G, Czeizel A, Metneki J, Flatz SD, Kuhnau W, Jahn D. Pulmonary hydrogen and methane excretion following ingestion of an unabsorbable carbohydrate: a study of twins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4 (6): 936–41.
- Morii H, Oda K, Suenaga Y, Nakamura T. Low methane concentration in the breath of Japanese. *J UOEH*. 2003; 25 (4): 397–407.
- Mičetić-Turk D, Kancler K. Prevalenca laktozne malabsorpcije in intolerance pri otrocih do 14 let v SV Sloveniji. *Med Razgl* 1984; 23 (Supl 4): 289–97.
- Sahi T: Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (Suppl 202): 7–20.
- OMIM#223100. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispositionim.cgi?id=223100>
- Kuželčki N, Lukač-Bajalo J: Genetika laktozne intolerance odraslih in pogostost polimorfizma 13910C>T v slovenski populaciji. *Farm Vest* 2005, 56: 183–7.
- Bohmer CJ, Tuynman HA. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (10): 1013–6.
- Bohmer CJ, Tuynman HA. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (8): 941–4.
- Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported milk intolerance. *Dig Liver Dis* 2001; 33 (3): 234–9.

20. Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. *Isr Med Assoc J* 2000; 2 (8): 583–7.
21. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 6: 333 (1): 1–4.
22. Carroccio A, Montalto G, Cavera G, Notarbatolo A. Lactose intolerance and self-reported milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. Lactase Deficiency Study Group. *J Am Coll Nutr* 1998; 17 (6): 631–6.
23. Yang ST, Silva EM. Novel products and new technologies for use of a familiar carbohydrate, milk lactose. *J Dairy Sci* 1995; 78 (11): 2541–62.
24. Hermans MM, Brummer RJ, Ruijters AM, Stockbrugger RW. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (6): 981–4.
25. Choi YK, Johlin FC Jr, Summers RW, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (6): 1348–53.
26. Fernandez-Banares F, Rosinach M, Esteve M, Forne M, Espinos JC, Maria Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: A pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006 (in press).
27. Johlin FC Jr, Panther M, Kraft N. Dietary fructose intolerance: diet modification can impact self-rated health and symptom control. *Nutr Clin Care* 2004; 7 (3): 92–7.
28. Ledochowski M, Widner B, Fuchs D. Fruktosemalabsorption. *J Ernährungsmed* 2000; 2 (3): 10–4.
29. Vanderhoof JA, Young RJ. Pathogenesis and clinical manifestations of bacterial overgrowth. Diagnosis and treatment of bacterial overgrowth. UpToDate 2005; 13.
30. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3503–6.
31. Parisi G, Leandro G, Bottona E, Carrara M, et al. The AISGE group. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (11): 2572.
32. Cuoco L, Cammarota G, Jorizzo R, Gasbarrini G. Small intestinal bacterial overgrowth and symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (7): 2281–2.
33. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004; 292 (7): 852–8.
34. King T. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004 10; 292 (18): 2213.
35. Kurtovic J, Riordan SM. Gut flora and the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (5): 961–2.
36. Draganov P, Toskes P. Is the prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome increased? The question remains unanswered. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (8): 1461.
37. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (11–12): 1157–60.

Prehranjevanje po sondi

Tube feeding

Zdravko Štor

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 6. 2. 2006, sprejeto 7. 4. 2006; Gastroenterolog 2006; 22: 15–23

Ključne besede: enteralno hranjenje, prehranjevanje po sondi skozi stomo

Key words: enteral feeding, tube feeding

Izvleček

Izhodišča: Za hranjenje po prehranjevalni sondi skozi stomo je treba poskrbeti pri bolnikih, ki ne morejo jesti zaradi okvare višje v prebavni cevi ali pa ne bodo mogli jesti zaradi kirurškega posega v njej, vendar imajo funkcionalen distalni gastrointestinalni trakt. Prehranjevalno stomo mu lahko napravimo ob večji operaciji, tako da ga lahko skoznjo začnemo hraniti takoj po posegu. Ta metoda prehranjevanja je učinkovita in lahko pomaga pri ogroženih bolnikih preprečiti razne septične zaplete.

Pacienti in metode: Od 1. 1. 1993 do 31. 12. 2002 smo na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani pri 379 bolnikih z rakom želodca napravili totalno gastrektomijo; pri 123 (32,5 %) smo po njej napravili prehranjevalno jejunostomijo (prva skupina). Od 1. 1. 1995 do 31. 12. 2000 smo pri 128 napravili duodenopankreatektomijo z ohranitvijo pilorusa ali brez nje. Pri 34 (26,6 %) od njih smo po resekciji napravili prehranjevalno jejunostomijo (druga skupina).

Rezultati: V skupini 123 bolnikov jih je 55 (44,7 %) imelo težave zaradi napenjanja in drisk, pri 20 (16,3 %)

Abstract

Background: Tube feeding should be considered when the patient cannot or will not eat due to an operative procedure and the patient has functional gut. The feeding tube is placed at the time of the initial operation and enteral feeding is initiated early. In high-risk surgical patient studies show reduced septic morbidity rate when enteral feeding is initiated early.

Patients and methods: In the period from January 1, 1993, to December 31, 2002, 379 patients with carcinoma of the stomach underwent potentially curative total gastrectomy. A jejunostomy tube was placed in 123 (32.5%) cases (group one). Additionally, between January 1, 1995, and December 31, 2000, 128 patients underwent pancreatectomy. A jejunostomy tube was placed in 34 (26.6%) cases (group 2).

Results: In the first group of 123 patients with jejunostomy tube after total gastrectomy, 55 (44.7%) had a sense of bloating and diarrhoea; in 20 (16.3%) of them we stopped the feeding, while in 35 (28.5%) we decreased the delivery rate; in four (3.3%) patients

Asist. mag. Zdravko Štor, dr. med.

KO za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana

Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

E-naslov: zdravko.stor@kclj.si

smo hranjenje skozi jejunostomo ustavili, pri 35 (28,5 %) pa smo zmanjšali hitrost hranjenja. Pri 4 (3,3 %) bolnikih se je sonda zamašila, pri 3 (2,4 %) smo imeli težave z odstranitvijo sonde po zaključku takega prehranjevanja; enega (0,8 %) bolnika smo operirali zaradi peritonitisa, nastalega zaradi zatekanja črevesne vsebine po odstranitvi sonde. V drugi skupini (34 bolnikov) je dvema (5,9%) hrana začela zatekati v trebušno votlino; nastal je peritonitis. Oba bolnika smo zaradi tega ponovno operirali.

Zaključek: Zapleti po vstavitve prehranjevalne sonde skozi stomo so redki. Zaradi majhne svetline se sonde včasih zamašijo. Hujši, življenje ogrožajoče zapleti, kot sta zatekanje hrane v trebušno votlino in peritonitis, so na srečo zelo redki. Resen zaplet je volvulus tankega črevesa in posledični ileus: bolnika lahko ogrozi gangrena tankega črevesa in celo smrt.

there was tube clogging, and in 3 (2.4%) jejunostomy dislodging was complicated. One (0,8%) had to be reoperated due to peritonitis after jejunostomy tube removal. In the second group (34 patients) 2 (5.9%) patients had to be reoperated for leakage and peritonitis.

Conclusions: Complications with feeding tubes are rare. The rate of tube obstruction is related to tube diameter, quality of nursing care, tube type, and duration of tube placement. Major, life-threatening complications (leakage, peritonitis, ileus) are rare.

UVOD

Enteralno hranjenje je vsaka oblika dovajanja hrane v gastrointestinalni trakt. Konec osemdesetih in v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, ko je bilo dokazano, da je sindrom multiple odpovedi organov povezan s parenteralnim hranjenjem oziroma s stradanjem, je dobilo enteralno prehranjevanje, še posebej pri kritično bolnih, posebno mesto. Enteralno hranimo bolnike, ki so podhranjeni in ne morejo zaužiti dovolj hrane *per os*, in normalno prehranjevanje, ki pa so v zadnjih 5–10 dneh peroralno zaužili manj kot 50 % potrebne hrane. Enteralno lahko hranimo po sondah ali stomah, intermitentno ali kontinuirano (17).

Medtem ko bolniki krajša obdobja stradanja dobro prenašajo – seveda odvisno od začetnega stanja in stopnje katabolizma – nastanejo po daljših obdobjih stradanja hujše motnje. Maščobe, ki so vskladiščene v organizmu, so med stradanjem glavni vir kalorij. Glikogena je samo za okoli 900 kcal. Med stradanjem pride do počasne razgradnje beljakovin iz skeletnih mišic in visceralnih organov (1).

Čeprav se hranjenje po sondah v različnih oblikah uporablja že skoraj 400 let, je postalo zaradi tehničnih inovacij v zadnjem desetletju za paciente bolj sprejemljivo. Tudi cenovno je enteralno hranjenje po sondah ugodnejše, kot je parenteralno. Ugotovitev, da nastane pri bolnikih, ki niso dobivali hrane v prebavni trakt, bakterijska translokacija, je usmerila pozornost na hranjenje skozi gastrointestinalni trakt, brž ko je le-to za bolnika varno in mogoče (2).

Indikacije in kontraindikacije za enteralno hranjenje – kdaj bi morali pomisliti na hranjenje skozi stome

Človek lahko precej časa vso prehrano dobiva le parenteralno. Seveda je tako prehranjevanje drago in združeno z morebitnimi zapleti. Znano pa je tudi, da je za črevesno mukozo – ne samo za njeno rast in obnavljanje, ampak tudi za vzdrževanje neokrnjene črevesne obrambne pregrade – zelo pomembno zagotoviti enteralno prehrano (3). Brez intraluminalne hrane se lahko poruši integriteta (celovitost) črevesa, grozi translokacija črevesnih bakterij, ki se lahko razširijo po vsem telesu (2, 3).

Pri podganah, ki so hranjene parenteralno ali pa stradajo, se zmanjša količina proteinov v mukozi, zmanjša se celična proliferacija in višina vilusov, prekinejo se tesni stiki med posameznimi mukoznimi celicami. Poveča se permeabilnost (4), oslabi ali celo izgubi se zaščitna funkcija črevesne pregrade, kar omogoči bakterijsko translokacijo. S proteini podhranjene poskusne živali lahko postanejo bolj sprejemljive za smrtno sepso, ki nastane zaradi translokacije bakterij (3).

Številne študije so pokazale, da je enteralno hranjenje koristno za kritično bolne (5). Te študije in novejšje metaanalize študij, ko so primerjale zgodnje enteralno hranjenje s parenteralnim pri hudo ogroženih kirurških bolnikih, kažejo, da je pri tistih, ki so bili zgodaj enteralno hranjeni, manj septičnih zapletov (6). V teh kirurških študijah so med operacijo napravili prehranjevalno jejunostomijo. Ta pristop je cenejši in združen z manj zapleti. Mogoče pa je prehranjevalno sondo vstaviti tudi endoskopsko in paciente, npr. s poškodovano glavo, hraniti zelo zgodaj po poškodbi (7).

Videti je, da je doktrina, po kateri naj bi bili bolniki z znaki vnetne bolezni črevesa na karenci, netočna in nima podlage v znanstveni literaturi (8).

Razumen rok za začetek podpore hranjenju je po enem tednu do dveh brez uživanja hrane *per os*. Ta čas je lahko krajši, če je bolnik podhranjen. Zgodnje enteralno hranjenje je bistveno primernejše od parenteralnega, če le zanj ni kontraindikacij. Če peroralno hranjenje ni možno, je treba uvesti hranjenje po sondi. Kombinacija enteralnega in parenteralnega hranjenja je potrebna pri nekaterih bolnikih, da zadostimo njihovim potrebam (9).

Pri bolnikih, ki ne morejo zaužiti ali neradi uživajo dovolj hrane, da bi zadostil svojim potrebam, imajo pa funkcionalen gastrointestinalni trakt, so številne možnosti enteralnega hranjenja. Načeloma je treba prehranske pripravke aplicirati v gastrointestinalni trakt, kjer se resorbirajo. Mogoče pa je uporabiti tudi modificirane diete in z njimi zmanjšati potrebo po parenteralni prehrani.

Kontraindikacije

- izguba peristaltike zaradi hudega vnetja ali postoperativne pareze;
- zapora črevesja – ileus;
- nezmožnost dostopa do črevesa (hude opekline, multiple travme);
- visoke črevesne fistule;
- etični zadržki (12).

Pristopi za enteralno hranjenje

- oralno hranjenje;
- transnazalni pristop;
- endoskopski pristop;
- kirurški pristop.

PERORALNO HRANJENJE

Oralno hranjenje s stimulacijo sekrecije sline, ki ima antibakterijske lastnosti, ima velike prednosti pred hranjenjem po sondah.

Študije so pokazale ugodne učinke, ki jih imajo bolniki po uživanju dodatkov hrane *per os* zgodaj po operacijah: izgubijo manj telesne mase, mišične moči in imajo manj pooperacijskih zapletov (13).

TRANSNAZALNI PRISTOP: HRANJENJE PO NAZOGASTRIČNIH IN NAZOJEJUNALNIH SONDAH

Nazogastrične in nazojejunalne sonde so tiste, ki so vstavljene skozi nos v požiralnik in segajo v želodec ali nižje, v ozko črevo. Nazogastrične sonde z majhnim premerom so primerne samo za hranjenje, medtem ko so tiste z večjim premerom uporabne še za dekomresijo želodca, določanje kislosti želodčnega soka in za dajanje zdravil. Sonde večjega premera bolnike motijo in si jih pogosto sami odstranijo; zato so primerne le za krajše obdobje.

Nazoduodenalne in nazojejunalne sonde se pogosteje uporabljajo za daljše obdobje prehranjevanja. Ker so tanjše, bolnikom povzročajo manjše neugodje, se pa pogosteje zamašijo s hrano ali medikamenti. Te sonde je mogoče vstaviti endoskopsko ali diaskopsko.

Peristaltika je potrebna, da sonda pride v jejunum. Poročajo, da je po 6 tednih uporabnih samo 12 % sond; 20 % sond pa ne doseže dvanajstnika (10).

Vstavljanje teh sond je posebno tvegano pri bolnikih z zmanjšano zavestjo; potrebna je posebna pozornost, saj ne morejo zakašljati, če sonda zaide v sapnik (11).

Indikacije

- nevrološke in psihološke motnje;
- orofarijegealne in ezofagealne motnje;
- opekline;
- kratko črevo;
- kemo- in radioterapija;
- prehod med parenteralnim in peroralnim hranjenjem.

Kontraindikacije

- vse kontraindikacije za enteralno hranjenje;
- počasno praznjenje želodca.

Karakteristike

- za krajše obdobje (< 30 dni) hranjenja so nazogastrične ali nazojejunalne sonde primernejše od gastrostom in jejunostom;
- za hranjenje po sondah, ki jih postavimo nižje od prve tretjine dvanajstnika in zlasti nižje od mesta njegovega vpetja s Treitzevo mišico, je značilno, da pacienta manj ogroža z aspiracijo;
- metode vstavljanja teh sond so odvisne od spretnosti ekipe; endoskopske in diaskopske so rezervirane za tiste bolnike, ki jim s preprostimi metodami sonde ni bilo mogoče vstaviti;
- prokinetiki, kot sta cisaprid in eritromicin, ki jih damo pacientu pred vstavljanjem sonde, so lahko koristni pri vstavljanju tanjših sond skozi pilorus;
- intermitentno (težnostno) hranjenje zadostuje pri večini bolnikov z nazogastrično sondo, hranjenje s črpalko pa priporočamo pri hranjenju po nazojejunalni sondi;
- za nazogastrično hranjenje je enkrat zvečan rezidualni volumen znak za ponovno merjenje rezidualnega volumna v eni uri. Ne povzroči pa prekinitvev hranjenja;
- v večini primerov uporabljamo izotonično polimerično hrano (9).

ENDOSKOPSKI PRISTOP

Ko bolnik potrebuje daljše (> 30 dni) hranjenje po sondi, je treba pomisliti na izdelavo perkutane gastrostome ali jejunostome. Prvotno je bilo vstavljanje teh skozi stome v domeni kirurgov, v zadnjem desetletju pa so nastale tehnike, ki jih lahko uporabijo gastroenterologi in radiologi:

- perkutana gastrostomija (endoskopska (PEG) ali radiološka)
- perkutana jejunostomija (endoskopska (PEG) ali radiološka)
- perkutana gastrojejunostomija (endoskopska (PEG/J) ali radiološka)

Vsaka od teh stomij ima svoje prednosti in slabosti, včasih tudi zaplete.

Indikacije

- nevrološke motnje požiranja;
- tumorji zgornjega dela gastrointestinalnega trakta;
- poškodbe;
- bolniki, ki so na dolgotrajni ventilaciji;
- perioperativno obdobje v orofaringealni kirurgiji.

Relativne kontraindikacije

- masivni ascites;
- peritonealna dializa;
- resna portalna hipertenzija;
- debelost;
- hepatomegalija;
- poprejšnje operacije v trebušni votlini.

Absolutne kontraindikacije

- vse kontraindikacije za enteralno hranjenje;
- obstrukcija požiralnika, ki preprečuje endoskopijo;
- obstrukcija želodca ali tankega črevesa;
- omejen čas življenja (14)

Karakteristike

- PEG in PEJ se običajno napravita, kadar bolnik potrebuje »prehranjevanje po cevki« dlje od 30 dni. Od bolnikove bolezni in od izkušenj kirurške ekipe je odvisen način izdelave gastrostome (kirurški, PEG, diaskopska gastrostomija);

- poznavanje načinov vstavljanja sond je še posebej pomembno pri bolnikih z različnimi boleznimi požiralnika;
- pozornost na detajle pred in med vstavljanjem kot tudi po njem pomaga zmanjšati zaplete;
- PEG je med gastrostomami metoda izbora; kirurška je dražja in zahteva daljše okrevanje (9).

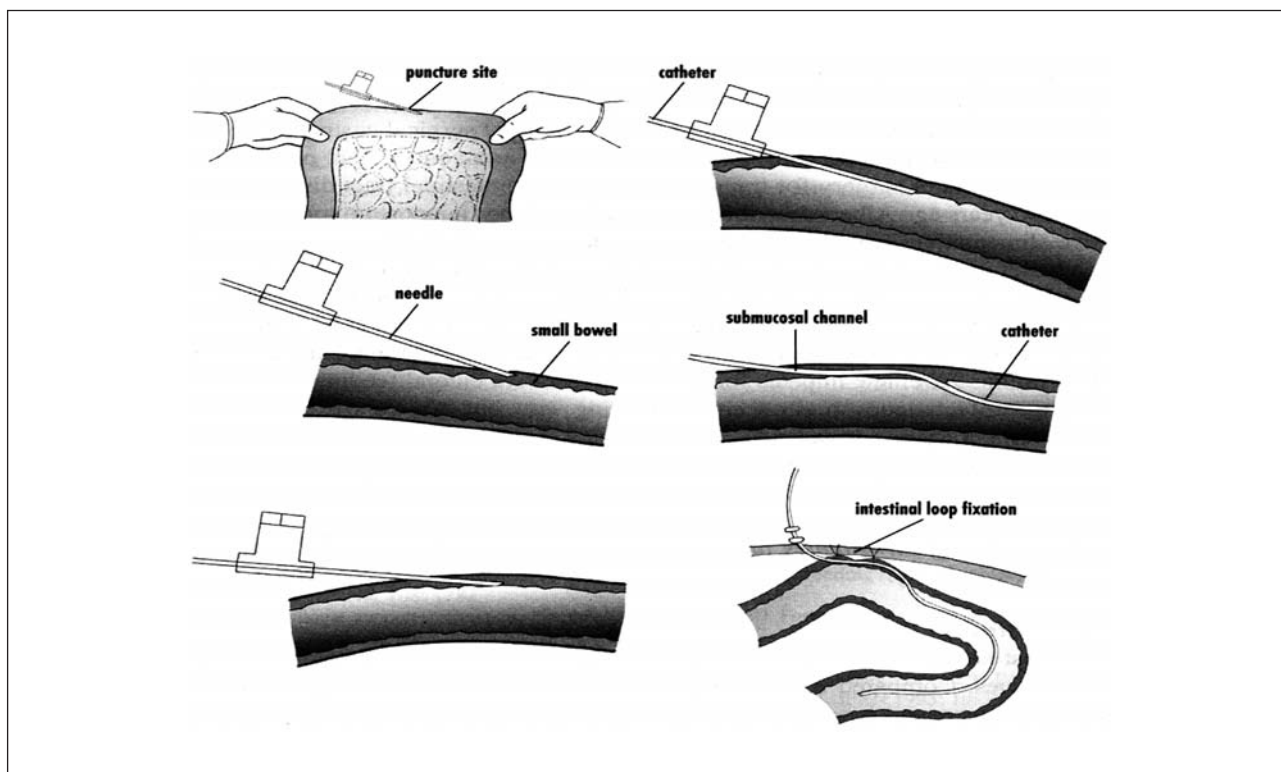
KIRURŠKI PRISTOP – GASTROSTOME, PREHRANJEVALNE JEJUNOSTOME

Kirurško vstavljanje prehranjevalne sonde je potrebno, ko endoskopsko vstavljanje ni mogoče, navadno zaradi tumorjev ali obstrukcije zgornjega dela prebavnega trakta. Večino gastrostomij in jejunostomij napravimo kot vzporedni poseg ob večjih operacijah zaradi poškodb ali bolezni zgornjega dela prebavnega trakta. Uporabo prehranjevalne jejunostome za postoperativno hranjenje so opisali že pred 100 leti, vendar je utonila v pozabo, ker so menili, da so po operaciji prebavila paretična. Šele proti koncu zadnjih šestdesetih let so eksperimentalno dokazali, da je postoperativna pareza omejena na želodec in debelo črevo.

Prednost kirurških gastrostomij in jejunostomij pred endoskopskimi je, da dopuščajo uporabo sond z večjo svetlino, lažje se je izogniti perforaciji ali laceraciji drugih trebušnih organov. Fiksacija želodca ali jejunuma na trebušno steno manjša možnost intraabdominalnega zatekanja. Slabost pa je, da gre za kirurški poseg v splošni anesteziji, ki je nujno združen z določeno mortaliteto in morbiditeto, in je tudi dražji (15).

Indikacije

- postoperativno hranjenje po operaciji zgornjega dela gastrointestinalnega trakta (ezofagektomija, gastrektomija, Whippleva operacija);
- kot del blažilne operacije pri bolnikih z neresektabilnim rakom želodca in trebušne slinavke (9).
- pri bolnikih, ki so pri prejšnjem enteralnem hranjenju dobili aspiracijsko pljučnico je prehranjevalna jejunostomija najprimernejša, ker zmanjšuje možnost (ponovne) aspiracije;
- najprimernejša je standardna izotonična polimerična hrana;
- najprimernejše je prehranjevanje s pomočjo črpalke (9);



Slika 1. Uvedba sonde z iglo pri jejunostomiji (15).
Figure 1. Needle catheter jejunostomy (15)

- za hranjenje skozi prehranjevalne jejunostome po operacijah uporabljamo naslednji (prilagojeni) režim:

- 1. dan: 10 ml/uro, 1/3 enteralne hrane, 2/3 vode – 180 ml
- 2. dan: 10 ml/uro, 1/2 enteralne hrane, 1/2 vode – 180 ml
- 3. dan: 10 ml/uro, enteralna hrana, 180 ml
- 4. dan: 20 ml/uro, enteralna hrana, 360 ml
- 5. dan: 40 ml/uro, enteralna hrana, 720 ml
- 6. dan: 80 ml/uro, enteralna hrana, 1440 ml

Hranjenje poteka 18 ur sledi 6 ur počitka.

ENTERALNA HRANA

Hrana za prehranjevanje pacienta po sondi je tekoča. Glede na bolnikove potrebe naj bo ogreta na telesno ali na sobno temperaturo. Da bi mrzla sondna hrana povzročala driske, niso mogli dokazati. Hitrost hranjenja je individualna. Hitro hranjenje povzroča tahikardijo, slabost, regurgitacijo, tudi bolečine. Na trgu je več vrst enteralnih pripravkov, na splošno pa mora hrana zadostiti prehrabnim potrebam bolnika, zlahka mora teči po sondi, priprava ne sme biti zapletena. Običajno uporabljamo sterilno komercialno pripravljeno hrano. Kalorična gostota teh diet je od 0,5 do 2 kcal/ml, večinoma 1 kcal/ml, ker je taka hrana izoosmolarna in jo bolniki najlažje prenašajo.

Popolna enteralna hrana naj bi vsebovala:

- 10–15 % beljakovin – aminokisliline so manj primerne, oligopeptide dajemo pri boleznih črevesne sluznice, ker se lažje resorbirajo;
- 50–60 % ogljikovih hidratov – čim manj v obliki mono- in disaharidov. Bolnike, ki so bili dlje časa na karenci ali imajo kako drugače prizadeta prebavila, hranimo z dietami brez laktoze. Običajna enteralna hrana naj vsebuje balastne snovi (topne in netopne). S topnim balastom se retrogradno hranijo črevesne mukozne celice, in sicer tako, da ga bakterije v širokem črevesu razgradijo v maščobne kisline s kratkimi verigami – butirat, propionat in acetocetno kislino, te pa mukozne celice nadalje razgradijo in porabijo za energijo. Maščobne kisline s kratkimi verigami

se absorbirajo v zameno za H^+ , zato pa vstopata Na^+ in voda. Tako imajo poleg trofičnega tudi antidiaroični učinek. Netopni balast deluje proti zaprtju, saj ga bakterije v debelem črevesu slabše prebavijo in veže vodo. Maksimalno naj bi bolnik dobil 35 g sojinih vlaknin dnevno, več ovira resorpcijo mineralov v tankem črevesu;

- 20–30 % masti z maščobnimi kislinami z dolgimi in srednje dolgimi verigami. V prehrani hudo bolnih so pomembne tudi maščobne kisline, saj se že iz črevesa lažje in popolneje vsrkajo in lažje izrabijo za energijo. Maščobe so priporočljive v dietah pljučnih bolnikov, ker je pri njihovi razgradnji respiratorni količnik manjši, manjša je količina ogljikovega dioksida za izdihanje in zato je olajšano odklapanje od respiratorja. Problem pri takem hranjenju pa je steatoreja;
- mikrohranila – dnevne potrebne količine so že v komercialnih pripravljenih enteralnih preparatih in ni potrebno dodajanje, če bolnik dobi več kot 1500 ml take hrane dnevno. V začetku hranjenja in če bolnik ne prenaša večjih volumnov enteralne hrane, pa v parenteralne pripravke dodajamo vitamine in oligoelemente. Pri pripravi bolnišnične sondne hrane se vodotopni vitamini uničijo, zato jih dodajamo (18).

ZAPLETI ENTERALNEGA PREHRANJEVANJA

Enteralno prehranjevanje po sondah je ena izmed oblik prehranske terapije; nadomešča bolnikovo sposobnost, da bi sam užival hrano. Zelo pogosto nastanejo zapleti zaradi neprimerne hrane in (ali) mesta aplikacije ter količine aplicirane hrane. Zapleti enteralnega hranjenja so gastrointestinalni, mehanični in metabolični.

Gastrointestinalni zapleti

Diareja je najpogostejši zaplet. Pojavi se pri 2 % pa vse do 63 % bolnikov. Če je klinično pomembna, je treba:

- ponovno oceniti bolnikovo enteralno hrano;
- izključiti infekcijsko diarejo s koprokulturo;
- pregledati zdravila in poiskati tista, ki inducirajo diarejo (dolgotrajna uporaba antibiotikov?);

Tabela 1. Komercialno pripravljena hrana za prehranjevanje po sondi (19).

Table 1. Commercially available formulas for enteral feeding (19).

Tip	Podtip	Opis	Indikacija
Polimerna	standardna	porazdelitev hranil kot pri normalni prehrani	normalna prebavila
	z visoko koncentracijo proteinov	proteini > 15 % celotne energije	katabolični status, celjenje ran
	energijsko gosta	2 kcal/ml	restrikcija tekočin, elektrolitsko neravnovesje
	bogata z vlakni	5-15 g/l	motnje v delovanju črevesa
Oligomerna	delno hidrolizirana, temelji na peptidih	eno ali več hranil je hidroliziranih	motena prebava ali absorpcija
Monomerna	proste aminokisljine		
Specifične glede na bolezen	renalna	manj proteinov, manj elektrolitov	ledvična odpoved
	hepatična	visoke BCAA, manj elektrolitov	hepatična encefalopatija
	pljučna	visoka koncentracija maščob	ARDS
	diabetična	malo ogljikovih hidratov	diabetes mellitus
	imunomodulacijska	arginin, glutamin, omega-3 maščobne kisline, nukleotidi, antioksidanti	metabolični stres, zmanjšan imunski odziv

Če diareja vztraja, je treba:

- zmanjšati količino hrane;
- zamenjati enteralno hrano s tisto, ki ima topne vlaknine;
- ob sumu na malabsorbcijo spremeniti dieto v oligomernično ali monomernično.

Če gornji ukrepi niso uspešni in diareja vztraja, je treba preiti na parenteralno prehranjevanje.

Približno 20 % bolnikov, prehranjevanih po enteralni sondi, ima težave zaradi **slabosti in bruhanja**. Zanju je najpogostejši vzrok zapoznelo praznjenje želodca. Bruhanje hudo poveča nevarnost aspiracijske pljučnice. Opozorilni znaki so neugoden občutek in napetost v trebuhu.

Če pričakujemo parezo želodca, je smiselno:

- zmanjšati odmerke sedativov;
- zamenjati dieto s tisto z malo maščob;
- zmanjšati hitrost hranjenja;
- uvesti prokinetike.

Obstipacija je rezultat neaktivnosti, zmanjšane motilitete črevesa, zmanjšane vnosa vode (dehidracije) ali pomanjkanje vlaknin. Razlikovati jo je treba od obstrukcije, odpraviti pa jo je mogoče:

- z dobro hidracijo;
- z uporabo netopnih vlaknin;
- s spodbujanjem peristaltike.

Mehanični zapleti

Aspiracija v dihala (pljuča) je zelo resen in lahko življenje ogrožajoč zaplet. Incidenca je 1–4-odstotna. Znaki so dispneja, tahipneja, sopenje, tahikardija, agitacija (razburjenost) in cianoza. Povišana temperatura bolnika na prehranjevanju po sondi je lahko zapoznel znak aspiracijske pljučnice, ki jo je povzročila aspiracija manjše količine hrane.

Nevarnostni dejavniki za aspiracijo so:

- zmanjšana zavest;
- oslavljen refleks požiranja;

- nevrološke motnje;
- hiatalna hernija;
- gastroezofagealni refluks;
- ležeči položaj;
- uporaba sond z velikim premerom;
- velik želodčni rezidualni volumen.

Da bi zmanjšali grožnjo aspiracije, je treba pacientu periodično meriti želodčni rezidualni volumen in dodajati prokinetike. Pri nazojunalnem prehranjevanju je možnost aspiracijske pljučnice manjša, zato je to metoda izbire pri hudo ogroženih bolnikih.

Zapleti, povezani s sondo: Nepravilen položaj sonde lahko povzroči krvavitev in perforacijo sapnika, parenhimskih organov in prebavil. Zaradi pritiska na tkivo lahko sonda povzroči nekrozo, ulceracijo in absces nazofarinksa, požiralnika, želodca in dvanajstnika. Lahko poslabša stanje pri varicah požiralnika, povzroči nekrotizirajoči fasciitis, fistule in infekcije rane. Uporaba mehkih sond majhnega premera in ustrezna nega lahko zmanjšata možnost teh zapletov.

Zamašitev (obstrukcija) sonde je zelo pogost zaplet prehranjevanja po cevki. Večina zamašitev je posledica

koagulacije ali nezadostnega izpiranja sonde po hranjenju. Drugi vzroki so dajanje zdravil, ki se oborijo, in zavozlanje sonde. Pogostost je odvisna od premera, kakovosti oskrbe in tipa sonde (jejunostoma, gastrostoma) ter časa od vstavitve sonde.

Metabolični zapleti

Metabolični zapleti so zelo podobni tistim, ki nastanejo med parenteralnim prehranjevanjem, vendar so redkejši in blažji. Pazljivo nadzorovanje bolnikovega stanja jih lahko zmanjša ali povsem prepreči (16).

NAŠI REZULTATI

Od 1. 1. 1993 do 31. 12. 2002 smo na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani pri 379 bolnikih z rakom želodca napravili totalno gastrektomijo. Pri 123 (32,5 %) od njih smo napravili prehranjevalno jejunostomijo. Med njimi jih je 55 (44,7 %) potem imelo težave zaradi napenjanja in drisk; 20 (16,3 %) smo jih nehali hraniti po jejunostomi, pri 35 (28,5 %) pa smo zmanjšali hitrost hranjenja. Pri 4 (3,3 %) bolnikih se je prehranjevalna jejunostoma zamašila; pri 3 (2,4 %) smo imeli težave z odstranitvijo katetra po zaključku hranjenja po

Tabela 2. Zapleti pri enteralnem hranjenju po sondi (16).
Tabela 2. *Complications of enteral nutrition (16).*

Tip	Vzrok	Ukrep
Hiponatriemija	hiperhidracija	zamenjava hrane, zmanjšanje tekočin
Hipernatriemija	nezadostno uživanje tekočin	povečano uživanje tekočine
Dehidracija	driska, nezadostno uživanje tekočin	izključiti vzrok diareje, povečati dajanje tekočine
Hiperglikemija	čezmeren vnos energije, insuficienca inzulina	oceniti vnos energije, urediti odmerek inzulina
Hipokaliemija	driska, »refeeding« sindrom	dodati kalij, odpraviti vzrok driske
Hiperkaliemija	preobilen vnos K, ledvična insuficienca	zamenjati enteralno hrano
Hipofosfatemija	»refeeding« sindrom	povečati vnos fosfata
Hiperfosfatemija	ledvična insuficienca	zamenjati enteralno hrano

sondi; enega (0,8 %) bolnika smo operirali zaradi peritonitisa, ki je nastal zaradi zatekanja črevesne vsebine v trebušno votlino po odstranitvi katetra.

Od 1. 1. 1995 do 31. 12. 2000 smo pri 128 bolnikih napravili duodenopankreatektomijo z ohranitvijo pilorusa ali brez nje. Pri 34 od njih smo po resekciji napravili prehranjevalno jejunostomijo. Pri 2 (5,9 %) od teh 34 bolnikov je začela hrana zatekati v trebušno votlino in dobila sta peritonitis. Oba smo znova operirali.

ZAKLJUČEK

Enteralno po sondi hranimo bolnike, ki so podhranjeni in ne morejo zaužiti dovolj hrane *per os*, normalno prehranjene, ki so v zadnjih 5–10 dneh peroralno zaužili manj kot 50 % potrebne hrane, ter bolnike po nekaterih operacijah zgornjega dela prebavnega trakta. Enteralno hranimo po sondah, ki jih vstavimo endoskopsko ali naredimo stome s kirurškim posegom. Zapleti hranjenja po sondah so redki in so ob pazljivi negi lahko obvladljivi.

Literatura

1. Cahill GF Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 668–75.
2. Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut as a portal of entry for bacteremia: role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987; 205: 681–92.
3. Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity: the importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985; 202: 681–4.
4. Levine GM, Deren JJ, Steiger E, Zinno R. Role of oral intake and maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 1974; 975–82.
5. Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma: a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26: 874–80.
6. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgestein-Wagner TB, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the result of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172–83.
7. Kirby DF, Clifton GL, Turner H, Marion DW, Barrett J, Gruemer H-DF. Early enteral nutrition after brain injury by percutaneous endoscopic gastrojejunostomy (PEG/J). *JPEN* 1991; 15: 298–302.
8. Payne-James JJ, Silk DBA. Total parenteral nutrition as primary treatment of Crohn's disease – RIP? *Gut* 1988; 29: 1304–8.
9. Anonymous. American Gastroenterological Association Technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology* 1995; 108: 1282–301.
10. Lipman TO. The fate of enteral feeding tubes. *Nutr Supp Serv* 1983; 3: 71.
11. Raff MH, Cho S, Dale R. A technique for positioning nasoenteral feeding tubes. *JPEN* 1987; 11: 210–3.
12. Howard JP. Indication and contraindications for enteral nutrition. In: Sobotka L, editor. *Basics in clinical nutrition*, 3rd ed. Prague: Galén, 2004: 201–3.
13. Dardai E. Methods of delivering enteral nutrition. In: Sobotka L, editor. *Basics in clinical nutrition*, 3rd ed. Prague: Galén, 2004: 204–6.
14. Meier R. Endoscopic access (PEG and PEJ). In: Sobotka L, editor. *Basics in clinical nutrition*, 3rd ed. Prague: Galén, 2004: 207–10.
15. Meier R, Harsanyi L. Surgical access – gastrostomy, needle catheter jejunostomy. In: Sobotka L, editor. *Basics in clinical nutrition*, 3rd ed. Prague: Galén, 2004: 211–3.
16. Bodoky G, Kent-Smith L. Complication of enteral nutrition. In: Sobotka L, editor. *Basics in clinical nutrition*, 3rd ed. Prague: Galén, 2004: 228–31.
17. Pichard C, Joliet P, Nitenberg G, Soeters P. Route of feeding: enteral and parenteral nutrition. In: Mc Ledingham I, editor. *PACT Patient-centered acute care training. Nutrition. ESICM Multidisciplinary distance learning programme for intensive care training*. Brussels: Robert Clerebaut, 2000: 9–17.
18. Gottschilch MM, Shronts EP, Hutchins AM. Defined formula diets. In: Rombeau JL, Rolandelli RH, editors. *Clinical nutrition: Enteral and tube feeding*. 3rd ed. Philadelphia etc.: WB Saunders, 1997: 207–39.
19. Zadak Z, Kent-Smith L. Commercially prepared formulas. *Basics in Clinical Nutrition* 2004; 3: 221–8.

Pomen maščob v prehrani otroka

The role of fats in nutrition of children

Marjeta Sedmak¹, Nataša Fidler-Mis²

¹Služba za gastroenterologijo in

²Služba za nutricionistiko, dietetiko in bolniško prehrano, SPS Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 1. 3. 2006, sprejeto 7. 4. 2006; Gastroenterolog 2006; 22: 24–31

Ključne besede: maščobe, otroci, prehrana

Key words: children, lipids, nutrition

Izvleček

Zaradi hitre rasti in razvoja v prvih dveh letih življenja v priporočilih za prehrano otroka ni omejitev glede vsebnosti maščob. Vodila pri prehrani otrok po drugem letu starosti so optimalna rast in razvoj ter preventiva pred prehransko pogojenimi civilizacijskimi boleznimi. Zdrava otroška prehrana pa ni le skrb zdravnika in družine, ampak je širša, nacionalna in globalna skrb.

Abstract

There are no dietary limitations of fats in a child's nutrition during first two years because of the fast development and growth of the child in this age period. The main guidelines for nutrition of the child after the age of two years are to ensure his optimal growth and development as well as prevention from nutritional civilization diseases. Healthy child's nutrition should not be concern of doctors and families only, it is important on a wider, national and global scale.

UVOD

Že stari Grki so poznali pomen in zdravilno vlogo prehrane pri človeku. Hipokrat je trdil, da je hrana izvor telesne energije in toplote. V 20. stoletju se je znanost o prehrani razvijala predvsem v dveh smereh: zagotoviti priporočila za najustreznejšo prehrano otrok, ki omogoča njihovo normalno rast in razvoj, ter preprečevati bolezni zaradi primanjkljaja posameznih snovi

v prehrani. Že od leta 1960 je znano, da so nekateri tipi prehranjevanja lahko nevarnostni dejavnik za kronične bolezni, kot so srčnožilne, od inzulina neodvisna sladkorna bolezen, rakave bolezni, osteoporoza, hipertenzija itd. V 21. stoletju je poseben izziv prehranske znanosti tako imenovana funkcionalna prehrana, ki otroku optimalno zagotavlja dobro počutje in zdravje, obenem pa manjša nevarnost za nastanek civilizacijskih in drugih bolezni.

Prim. Marjeta Sedmak, dr. med.
Služba za gastroenterologijo, SPS Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana
E-naslov: marjeta.sedmak@kclj.si

Za otrokov razvoj je pomembna že ustrezna prehrana mlade ženske – kasnejše matere, nato nosečnice in doječe matere. Prehrana matere in otroka je zato tudi preventivni dejavnik, ki zmanjšuje nevarnost za razvoj bolezni.

VLOGA MAŠČOB V PREHRANI OTROKA, OD DOJENČKA DO MLADOSTNIKA

Maščobe v materinem mleku imajo več vlog (1):

1. zagotavljajo 40–55 % energije mleka;
2. večajo energijsko gostoto materinega mleka ter s tem prispevajo k njegovi nasitni vrednosti;
3. ohranjajo relativno majhen osmotski tlak v materinem mleku;
4. prispevajo k okusnosti mleka;
5. vsebujejo esencialni maščobni kislini: linolno (C18:2 n-6) in α -linolensko kislino (C18:3 n-3) ter njune derivate, dolgoverižne večkrat nenasičene maščobne kisline (*long chain polyunsaturated fatty acids*, LCP), npr. arahidonsko (C20:4 n-6, AA) in dokozaheksaenojsko kislino (C22:6 n-3, DHA);
6. vsebujejo v maščobi topne vitamine (A, D, E in K);
7. velika vsebnost maščob v materinem mleku omogoča novorojenčku, da v prvih šestih mesecih življenja v organizmu neposredno nalaga veliko maščob, in sicer od 1,4–1,7 kg.

Maščobe so v prvi vrsti pomemben vir energije, ki prispeva k optimalni rasti in razvoju otroka in mladostnika. Njihova energijska vrednost (9,3 kcal/g maščob) je skoraj dvakrat večja kot pri beljakovinah in ogljikovih hidratih (4,2 kcal/g). Poleg tega vsebujejo esencialne maščobne kisline (linolno in α -linolesko kislino) in so nosilec v maščobi topnih vitaminov, s čimer prispevajo k njihovi absorpciji. Nenazadnje so maščobe nosilke okusa in arom, zaradi česar so v prehrani tako priljubljene (2). Za prehrano namreč ni dovolj, da je samo zdrava, ampak mora biti tudi okusna. Prehranjevanje otroka naj bo prijeten, sproščen in vesel vsakdanji družinski dogodek.

Količinsko najboljše del maščob v prehrani otroka so trigliceridi (približno 98 %); med njimi so najpomembnejše maščobne kisline, ki so lahko nasičene, enkrat nenasičene ali večkrat nenasičene. Maščobne kisline iz naravnih maščob imajo ravno verigo, dolgo od 4 do 24 ogljikovih atomov. Dolgoverižne maščobne kisline (več kot 10 ogljikovih atomov) in njihovi monogliceridi tvorijo z maščobnimi kislinami micelle, ki se z difuzijo absorbirajo v celice mukoze. Tam se reestrificirajo in z lipoproteini spojijo v hilomikrone, ki jih limfni sistem prenese v kri. Srednje- in kratkoverižne maščobne kisline pa se že v prebavnem traktu v celoti razgradijo v proste maščobne kisline in se nato absorbirajo neposredno v

Tabela 1. Orientacijske vrednosti za vnose maščob in priporočeni vnosi esencialnih maščobnih kislin pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih (2).

Table 1. Reference values for intake of lipids and essential fatty acids in diet of toddlers, children and adolescents.

Starost	Maščobe (% energije)	Esencialne maščobne kisline (% energije)	
		ω -6	ω -3 ¹
Dojenčki			
0-4 mesece	45-50	4,0	0,5
4-12 mesecev	35-45	3,5	0,5
Otroci			
1-4 let	30-40	3,0	0,5
4-7 let	30-35	2,5	0,5
7-10 let	30-35	2,5	0,5
10-13 let	30-35	2,5	0,5
13-15 let	30-35	2,5	0,5
Mladostniki			
15-19 let	30	2,5	0,5

¹ocenjene vrednosti

portalno kri, se z betaoksidacijo presnavljajo v jetrih in za vstop v mitohondrije ne potrebujejo karnitina.

Večkrat nenasičenih maščobnih kislin s cis-konfiguracijo in določenim položajem dvojne vezi človeški organizem ne more tvoriti sam in so zato *esencialne* (linolna in α -linolenska kislina).

Količinsko bistveno manjši delež naravnih maščob (približno 2 %) obsegajo proste maščobne kisline, monogliceridi, digliceridi in fosfolipidi. Fosfolipidni del je izjemnega pomena predvsem za razvoj plodovih in dojenčkovih očesne mrežnice in možganov ter za raven in presnovo neurotransmitorjev in eikosanoidov. Glavni komponenti fosfolipidnega dela maščob sta dolgoveržni večkrat nenasičeni maščobni kislini AA in DHA, ki sta pogojno esencialni, zato ju je treba (da se zagotovi potrebno hitra rast) dodajati v začetna prilagojena mleka.

Za pokrivanje energijskih potreb otrok je treba vedeti, da otroci niso enovita skupina, zato so tudi njihove potrebe po energiji različne. Tabela 1 prikazuje orientacijske vrednosti za vnose maščob in priporočene vrednosti za deleže esencialnih maščobnih kislin v otroškem obdobju. Vrednosti so povzete po Referenčnih vrednostih za vnos hranil Nemško-avstrijsko-švicarskega društva za prehrano (2), ki od leta 2004 kot uradna veljajo tudi v Sloveniji in še nekaj drugih srednjeevropskih državah.

PREHRANA DOJENČKA

Prvo leto otrokovega življenja sodi med najintenzivnejša obdobja, saj sta rast in razvoj organizma v tem obdobju najhitrejša. Če je dojenček zdrav, v prvih šestih mesecih svojega življenja podvoji svojo obrojstno težo, ko dopolni prvo leto, pa jo celo potroji. Hitra rast otrokovih možganov, ki omogoča njegov primeren razvoj, zahteva ustrezno energijsko podporo in kakovostno najustreznejšo sestavo prehrane.

Materino mleko je za dojenčka optimalna hrana in je skozi tisočletne izkušnje "zlati standard" v otrokovi prehrani.

Maščobe so najbolj variabilna sestava materinega mleka. Njihova vsebnost v mleku se zelo spreminja. Narašča v času podoja in čez dan od jutra proti večeru (3). V času laktacije je delež maščobe najmanjši v kolostrumu, večji v prehodnem mleku, največji pa v zrelem mleku (4). Čeprav je delež maščob v zrelem mleku zelo različen, znaša večinoma od 35–40 g/l, oz. 3,5–4,0 utežnih odstotkov (5). Od četrtega meseca dojenja dalje se delež maščob v mleku začne zmanjševati, s čimer se zmanjšujeta tudi absolutna vsebnost esencialnih maščobnih kislin in energijska gostota mleka.

Maščobe so v materinem mleku razporejene kot emulgirane maščobne kroglice, ki imajo v središču pretežno nepolarne triacilglicerole, holesterolne estre in ostale lipide, ki tvorijo tako imenovano hidrofobno jedro. Emulzijo maščobnih kroglic stabilizirajo bipolarne snovi, kot so proteini, fosfolipidi in holesterol, ki so na površini maščobnih kroglic in sestavljajo tako imenovano hidrofilno membrano (5).

V materinem mleku prevladujejo trigliceridi (98,7 %), ki so vir energije za dojenčka, sledijo fosfolipidi (okrog 0,8 %), holesterol (okrog 0,5 %) in minimalne količine produktov lipolize (proste maščobne kisline ter mono- in digliceridi).

Fosfolipidni del je kljub količinski majhnosti funkcionalno zelo pomemben za razvoj očesne mrežnice in dojenčkovih možganov ter za raven in presnovo neurotransmitorjev ter eikozanoidov. Glavni sestavini fosfolipidov sta LCP AA in DHA. Sinteza LCP poteka iz starševskih esencialnih maščobnih kislin, linolne (ω -6) in α -linolenske kisline (ω -3). Sinteza LCP pri dojenčku se začne prvi dan po rojstvu, vendar je počasna in poteka v omejenem obsegu, še zlasti pri nedonošenčkih, saj jo omejuje encim desaturaza (6–9). Vsebnost in sestava maščob v materinem mleku je različna glede na materino prehrano in druge dejavnike. Koletzko s sod. (10) in Jensen s sod. (11) sta primerjala vsebnost maščobnih kislin v zrelem mleku mater, živečih v različnih deželah sveta, ki imajo različne prehranske navade. Ugotovila sta visoko vsebnost n-3 LCP v materinem mleku inuitskih žena, živečih na Arktiki, kar odseva njihovo prehrano, bogato z morskimi ribami.

Študije s stabilnimi izotopi kažejo, da izhaja okrog 29 % dolgoveržnih maščobnih kislin (palmitinske, oljne in linolne) v mleku neposredno iz prehrane v zadnjih treh dneh (12, 13). Demmelmair s sod. (14) so izračunali, da okrog 30 % linolne kisline v materinem mleku izhaja neposredno iz prehrane v zadnjih štirih dneh in pol. Ostali, pretežni del maščobnih kislin v materinem mleku izhaja iz mobiliziranih maščobnih rezerv (15), endogene sinteze (14) ali nove sinteze v mlečni žlezi (zlasti miristinska kislina, C14:0) (12). Iz omenjenega izhaja, da sta za maščobno-kislinsko sestavo materinega mleka in za maščobno-kislinski status matere pomembna prehrana v daljšem obdobju in sicer že pred nosečnostjo, v času nosečnosti (16, 17) in v času dojenja (18).

LCP v telesu sodelujejo pri aktivaciji vidnega pigmenta rodopsina, pomembni so za delovanje celične membrane, fotoreceptorsko diferenciacijo, delovanje ionskih kanalčkov, prepoznavo antigenov, raven in presnovo neurotransmitorjev, raven in presnovo eikozanoidov (prostaciklinov, tromboksanov, levkotrienov) (19, 20).

Študije na primatih so pokazale, da nizka raven dokozaheksaenojske kisline v mrežnici in možganih škoduje fiziologiji mrežnice, slabi ostrino vida, podaljšuje vidno fiksacijo, povečuje stereotipno vedenje in škoduje lokomociji (21, 22).

Kadar dojenje ni možno, je priporočljivo, da je dojenček vsaj v prvih štirih mesecih hranjen s prilagojenim mlekom, ki vsebuje LCP. Zaradi vpliva LCP na duševni razvoj in razvoj vida pri nedonošenčkih in donošenih otrocih, so podana priporočila za vsebnost le-teh v prilagojenem mleku, obogatenu z LCP (Tabela 2 (6)).

Novembra 2005 so v Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (24) izšla priporočila mednarodne skupine strokovnjakov, Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (ESPGHAN), o globalnih standardih za mlečne formule. Priporočena vsebnost skupnih maščob je 4,4–6,0 g/100 kcal, kar ustreza približno 40–54 % energije (podobno kot v materinem mleku). Vsebnost esencialne linolne kisline (18:2n-6), 300 mg/100 kcal, zadostuje za pokritje potreb pri dojenčku. Zgornja vrednost linolne kisline, 1200 mg/100 kcal, preprečuje možne stranske presnovne učinke prevelikega vnosa linolne kisline, kot so motenje presnove lipoproteinov, imunskih procesov, eikozanoidnega ravnovesja in oksidativni stres. Najnižja priporočena vsebnost α -linolenske kisline (18:3n-3) je 50 mg/100 kcal. Previsoka vsebnost α -linolenske kisline lahko pomeni tveganje za lipidno peroksidacijo in ogroža stabilnost mlečne formule. Priporočeno razmerje linolna kislina proti α -linolenski kislini je 5–15 : 1. Lavrinska in miristinska kislina smeta obsegati največ do 20 % celokupnih maščob, ker imata sicer škodljiv učinek na serumski holesterol in koncentracijo lipoproteinov. Trans maščobne kisline nimajo znanih pozitivnih učinkov za dojenčka, medtem ko so znani številni negativni vplivi, npr. na mikrosomsko desaturacijo, verižno elongacijo esencialnih maščobnih kislin, in potencialno negativen vpliv na zgodnjo rast in razvoj otroka. Zaradi tega vsebnost trans maščobnih kislin v mlečni formuli ne sme presežati 3 % celokupnih maščob. Eruka-kislina (C22:1 n-9) nima znanih pozitivnih vplivov pri otroku, opazovanja na živalih pa so pokazala potencialne škodljive spremembe miokarda. Zato se priporoča omejitev eruka-kisline do največ 1 % celokupnih maščob. Vsebnost vitamina E naj bo 0,5–5 mg/100 kcal, kar zadošča za pokritje večjih zahtev po vitaminu E kot antioksidantu v mlečnih formulah.

Tabela 2. Priporočila za vsebnost večkrat nenasičenih dolgoveržnih maščobnih kislin v mlečnih nadomestkih (6).
Table 2. Recommended lowest long chain polyunsaturated fatty acids percentages in human milk supplements (6).

Mlečni nadomestek	Najmanjša priporočena količina (% vseh maščobnih kislin)	
	dokozaheksaenojska kislina	arahidonska kislina
Za nedonošene dojenčke	0,35	0,40
Za donošene dojenčke	0,20	0,35

Nosečnicam in doječim materam priporočajo, naj uživajo hrano, bogato z n-3 LCP, ki so zlasti v morskih ribah, v ribjem olju (npr. sardinah, lososu, lokardi, kavjarju) in v triacilglicerolnih oljih mikroalg ter drugih enoceličnih organizmov (25).

Za podrobnejši pomen maščob in maščobnih kislin v prehrani dojenčka glej referenco 26.

PREHRANA PREDŠOLSKIH, ŠOLSKIH OTROK IN MLADOSTNIKOV

Vodilo za prehrano otrok po drugem letu starosti so optimalna rast in razvoj otroka ter preventiva prehransko pogojenih civilizacijskih bolezni, kar je dosegljivo z ustreznim energijskim in hranilnim vnosom. Bolezni srca in ožilja so glavni vzrok zbolewnosti in umrljivosti v Evropi. Aterosklerozne poškodbe ožilja nastajajo že v predšolskem obdobju (27, 28). Srčni infarkt in kap kot posledica ateroskleroznih sprememb arterijskih žil sta poleg rakastih bolezni eden najpogostejših vzrokov zbolewnosti in predčasne umrljivosti v razvitih državah. Strategije za preventivo so bile izdelane za odrasle. Na osnovi koncepta, po katerem naj bi se primarna preventiva začela že v otroštvu, so številna združenja v Evropi in Severni Ameriki sprejela priporočila za otroke in mladostnike za promocijo zdravega načina življenja in zmanjšanje tveganja bolezni srca in ožilja v odrasli dobi. Združenje ESPGHAN je izdalo priporočila za

sestavo hrane pri zdravih otrocih, starejših od 2–3 let, s stališča preventive bolezni srca in ožilja (tabela 3) (29). Prevelik vnos nasičenih in trans maščobnih kislin zviša raven skupnega holesterola in škodljiviega LDL-holesterola v plazmi, kar veča ogroženost z boleznimi srca in ožilja (30). Podobno kot pri odraslih je tudi pri otrocih in mladostnikih večje uživanje maščob povezano z debelostjo (31).

V Sloveniji narašča število otrok s previsokimi vrednostmi lipidov v krvi (hiperlipidemijo). Zaradi visoke ravni holesterola v krvi pride na Pediatrično kliniko v Ljubljani vsak mesec pet do deset predšolskih otrok. Za slovensko populacijo otrok je značilno, da imajo v krvi zelo nizke vrednosti zaščitnega HDL-holesterola (32, 33).

Za vse otroke, tudi za zdrave, je smiselna preventivna prehrana, ki ščiti pred boleznimi srca in ožilja.

Večina nasičenih in trans maščobnih kislin škoduje zdravju v vseh življenjskih obdobjih. Na vsebnost skupnega holesterola v plazmi in LDL holesterola najbolj vplivajo nasičene maščobne kisline. Med njimi so najbolj aterogene laurinska (C12:0), miristinska (C14:0) in palmitinska (C16:0). Njihov glavni vir so maščobe živalskega izvora, zlasti maščobe mleka in mesa, nekaj manj pa tudi tropska olja, kokosovo olje in olje palminih koščic. Maslo vsebuje

Tabela 3. Priporočila za sestavo hrane pri zdravih otrocih, starejših od 2–3 let, s stališča preventive pred boleznimi srca in ožilja (29).
Table 3. Dietary recommendations for children aged above 2–3 years with respect to prevention of cardiovascular diseases (29).

Hranilo	Delež
Nasičene maščobne kisline	≤ 8-12 % energije
Trans maščobne kisline	čim manjši vnos
Večkrat nenasičene maščobne kisline	približno 6-10 % energije
Enkrat nenasičene maščobne kisline	ni omejitev
Holesterol	≤ 300 mg/dan
Vitamini, ki ščitijo pred oksidacijo	zaželen čim večji vnos
Natrij	zaželen majhen vnos
Kompleksni ogljikovi hidrati	zaželen čim večji vnos
Skupni vnos maščob	približno 30-35 % energije

poleg veliko nasičenih maščobnih kislin tudi holesterol in trans maščobne kisline, zato naj bi ga otroci uživali le občasno.

Trans maščobne kisline, podobno kot nasičene maščobne kisline, višajo raven škodljivega LDL-holesterola, poleg tega pa nižajo raven varovalnega HDL-holesterola (34) in ovirajo sintezo esencialnih maščobnih kislin (1, 35). Trans maščobne kisline nastanejo iz nenasičenih maščobnih kislin pri delnem hidrogeniranju olj pri tradicionalni proizvodnji margarine. ESPGHAN in D-A-CH priporočata za prehrano otrok in odraslih čim manj trans maščobnih kislin. V evropski otroški prehrani so glavni viri trans maščobnih kislin maščobe za cvrtje, namazi za kruh in izdelki iz hidrogeniranih rastlinskih maščob, npr. peciva, pekarski izdelki, lešnikov namazi, industrijsko pripravljene juhe in omake. V izogib škodljivim trans maščobnim kislinam v prehrani je za pripravo zdravih jedi namesto masla in trdih margarin ustreznejša uporaba rastlinskih olj ali mehkih margarin, ki ne vsebujejo trans maščobnih kislin (34). Za varstvo potrošnikov bilo koristno, če bi zakonodaja tudi v Sloveniji zahtevala označevanje vsebnosti trans maščobnih kislin v živilih.

Prehrana z dovolj maščob, ki izhajajo pretežno iz enkrat nenasičenih maščob (olivno olje, repično olje), je najbolj priporočljiva, ker nižajo raven LDL-holesterola enako uspešno kot večkrat nenasičene maščobne kisline, ne da bi hkrati nižale raven HDL-holesterola v plazmi. Poleg tega so enkrat nenasičene maščobe v primerjavi z večkrat nenasičenimi maščobami manj podvržene avtooksidaciji in tvorbi potencialno škodljivih peroksidov (29).

Ugodno nižajo raven LDL-holesterola v plazmi tudi večkrat nenasičene maščobne kisline. Izredno pomembne varovalne učinke v prehrani imajo ω -3 LCP, ki so predvsem v morskih ribah in morskih sadežih. Za otroke je zelo pomembno, da se navadijo na uživanje morskih rib in morskih sadežev vsaj enkrat tedensko.

Že majhne spremembe v povprečnih vrednostih holesterola v krvi otrok, ki jih vzdržujemo dalj časa, lahko bistveno zmanjšajo prevalenco bolezni srca in ožilja v

kasnejšem življenju. Pravilne prehranske navade se tem bolj in tem laže zakoreninijo, čim prej v otroštvu jih uveljavimo; v obdobju pubertete je prepozno, prehranske navade se oblikujejo že v otroštvu! Izboljšanje prehrane otrok ugodno deluje tudi na prehranske navade drugih družinskih članov. Izkušnje otrok, ki imajo primarno genetsko hiperlipoproteinemijo, so pokazale, da je predlagana sprememba prehrane otrok (tabela 3) izvedljiva, da uspešno zniža raven skupnega plazemskega holesterola (za 10–15 %, kar je podobno kot pri odraslih) in LDL holesterola ter da je varna (29). ESPGHAN še opozarja, da premajhna vsebnost maščob v prehrani otrok tudi ni primerna. Manj kot 25 % maščob v prehrani otrok lahko pri nekaterih otrocih zmanjša energijski in hranilni vnos, slabi rast ter manjša vnos v maščobah topnih vitaminov – beta-karotena, vitaminov A in E – ki so posebno pomembni za preprečevanje kardiovaskularnih poškodb. Bistvo priporočil ESPGHAN je taka sprememba prehrane, da bo v njej manj nasičenih maščob in trans maščobnih kislin, ne pa manj skupnih maščob.

Potrebe po hranilih in energiji so zelo velike v prvih dveh letih življenja, zato v tej starosti ESPGHAN še ne priporoča omejitve maščob, temveč postopen prehod na zeleno sestavo prehrane šele v starosti od 2.–3. leta dalje. Pri velikem deležu enkrat nenasičenih maščobnih kislin v prehrani, ki so zlasti v olivnem in repičnem olju, in pri normalni telesni teži ni potrebno strogo omejevati skupen vnos maščob.

Drobne prehranske spremembe, ki nižajo vnos nasičenih maščob pri otrocih, so (29):

- zamenjava polnomastnega mleka z delno posnetim mlekom;
- uporaba pustega mesa namesto mastnega;
- zmanjšanje rabe vidne maščobe (svinjske masti, masla, smetane) in mastnega mesa, sirov, jajc, ocvrtih živil, trdne margarine, kokosove in palmine masti;
- spodbujanje uživanja živil, ki vsebujejo vitamin E in druge antioksidante: zelenjave, sadja, žita, pustega mesa perutnine, morskih rib, mleka z 1–1,5 % maščobe, rastlinskih olj in mehke margarine brez trans maščobnih kislin.

Pomembno je, da ne spregledamo skritih maščob, ki so predvsem v ocvrtih živilih, salamah, klobasah, sirih, smetani, majonezi, pecivih itd. Omenjena živila so za otroke primerna le občasno (36).

V Sloveniji je Razširjeni strokovni kolegij za pediatrijo oktobra leta 2004 sprejel sklep, naj predšolski otroci uživajo polnomastno, šolarji pa delno posneto mleko (37).

Februarja 2005 je Kanadska pediatrična zveza sprejela priporočila za vsebnost maščob v hrani otroškega obdobja (38):

- od 2. leta starosti do konca otrokove linearne rasti je potreben prehod z visokoenergijske prehrane dojenčkovega obdobja v prehrano, ki ne vsebuje več kot 30 % energije skupnih maščob in ne več kot 10 % energije nasičenih maščobnih kislin;
- v času prehoda mora biti energijska vrednost zadostna za normalno rast in razvoj otroka. Otrokova prehrana naj bo raznovrstna, s poudarkom na kompleksnih ogljikovih hidratih, in naj vključuje živila z malo maščob (*low fat*) (v zaključkih delovne skupine za prehrano priporočajo polnomastna živila v predšolskem obdobju in živila z malo maščob v šolskem obdobju);
- otroci naj bodo telesno dejavni.

ZAKLJUČEK

Otroci naj bi uživali maščobe pretežno rastlinskega izvora. Najbolj priporočljiva olja so olivno, olje oljne repice in sojino olje, neprimerni pa sta kokosova in palmina maščoba, ker vsebujeta veliko nasičenih maščob. Za namaze so najprimernejše mehke margarine, ki v vsebujejo mnogo manj trans maščobnih kislin kot trde, hkrati pa margarine v nasprotju z maslom ne vsebujejo holesterola.

Že majhne spremembe v vrednostih holesterola v krvi, ki jih vzdržujemo dalj časa, lahko bistveno zmanjšajo prevalenco bolezni srca in ožilja. Zdrave prehranske navade se oblikujejo že v otroštvu. Izboljšanje prehrane otrok izboljša prehrano celotne družine. Poleg potrebe

po zdravi prehrani je treba otroku privzgojiti tudi potrebo po primerni telesni dejavnosti.

Zdrava prehrana je bistvenega pomena za človekovo preživetje. Ni pa le skrb posameznega zdravnika ali bolnišnice. Gre za širšo, celovito nacionalno in globalno svetovno skrb, ki ne zadeva le ustrezno pridelavo živil, tehnološko pravilno predelavo, t.j. prehrambeno industrijo, ustrezno varnost in transport hrane do potrošnika, zakonodajo o zdravi prehrani in nadzorne mehanizme, temveč tudi ustrezno politično in ekonomsko miselnost o zdravi prehrani ter nenazadnje tudi ustrezno financiranje biomedicinske znanosti.

Literatura

1. Koletzko B, Rodriguez-Palmero M, Demmelmair H, Fidler N, Jensen R, Sauerwald T. Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum Dev* 2001; 65: S3–18.
2. Anonymous. Nemško prehransko društvo (DGE), Avstrijsko prehransko društvo (OGE), Švicarsko društvo za raziskovanje prehrane (SGE) in Švicarsko združenje za prehrano (SVE). *Referenčne vrednosti za vnos hranil*. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2004
3. Agostoni C, Salari P, Riva E. Metabolic needs, utilization and dietary sources of fatty acids in childhood. *Prog Food Nutr Sci* 1992; 16: 1–49.
4. Beusekom CM, Martini IA, Rutgers KM, Boersma ER, Muskiet FAJ. A carbohydrate-rich diet not only leads to incorporation of medium-chain fatty acids (6:0–14:0) in milk triglycerides but also in each milk-phospholipid subclass. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 326–34.
5. Jensen RG. *The lipids of human milk*. Boca Raton: CRC Press, 1989.
6. Koletzko B et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001; 90: 460–4.
7. Carnielli VP, Wattimena DJ, Luijendijk IH, Boerlange A, Degenhart HJ, Sauer PJ. The very low birth weight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids. *Pediatr Res* 1996; 40: 169–74.
8. Szitanyi P, Koletzko B, Mydlilova A, Demmelmeir H. Metabolism of ¹³C-labeled linoleic acids in newborn infants during the first week of life. *Pediatr Res* 1999; 45 (1): 669–73.
9. Makrides M, Neumann MA, Jeffrey B, Lien EL, Gibson RA. A randomized trial of different ratios of linoleic to alpha-linolenic in the diet of term infants: effects on visual function and growth. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 120–9.
10. Koletzko B, Thiel I, Abiodun PO. The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *J Paediatr* 1992; 120: S62–70.

11. Jensen RG. The lipids in human milk. *Prog Lipid Res* 1996; 35: 53–92.
12. Hachey DL, Thomas MR, Emken EA, Garza C, Brown-Booth L, Adolf RO, et al. Human lactation: maternal transfer of dietary triglycerides labeled with stable isotopes. *J Lipid Res* 1987; 28: 1185–92.
13. Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, Demmelmair H, Koletzko B. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: A randomised clinical trial. *J Lipid Res* 2000; 41: 1376–83.
14. Demmelmair H, Baumheuer M, Koletzko B, Dokoupil K, Kratl G. Metabolism of U13C-labeled linoleic acid in lactating women. *J Lipid Res* 1998; 39: 1389–96.
15. Martin JC, Bougnoux P, Fignon A, Theret V, Antoine JM, Lamisse F, et al. Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 653–9.
16. Houwelingen AC, Sorensen JD, Hornstra G, Simonis MMC, Boris J, Olsen SF, et al. Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr* 1995; 74: 723–31.
17. Connor WE, Lowensohn R, Hatcher L. Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids* 1996; 31: S183–7.
18. Uauy R, Peirano P, Hoffman D, Mena P, Birch D, Birch E. Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system. *Lipids* 1996; 31: S167–76.
19. Clandinin MT, Jumpsen J, Suh M. Relationship between fatty acid accretion, membrane composition, and biologic functions. *J Pediatr* 1994; 125: S25–32.
20. Sellmayer A, Koletzko B. Polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants physiological and pathophysiological aspects and open questions. *Lipids* 1999; 34: 199–205.
21. Connor WE, Neuringer M, Reisbick S. Essentiality of omega 3 fatty acids: evidence from the primate model and implications for human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 118–32.
22. Reisbick S, Neuringer M, Gohl E, Wald R, Anderson GJ. Visual attention in infant monkeys: effects of dietary fatty acids and age. *Dev Psychol* 1997; 33: 387–95.
23. Anonymous. ESPGHAN Committee on nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 887–96.
24. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: Recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2005; 41 (5): 584–99.
25. Fidler N; Koletzko B; Sauerwald T. Single cell oils production and application. *Proizvodnja in uporaba enoceličnih olj*. Zbornik Biotehniške fakultete Univerze v Ljubljani, Research Reports Biotechnical Faculty University of Ljubljana. Domžale: Oddelek za zootehniko Biotehniške fakultete Univerze v Ljubljani, 1999: 37–45.
26. Fidler Mis N. Pomen maščob in maščobnih kislin v prehrani dojenčka. V: Kržišnik C, Battelino T, editors. *Novosti iz genetike in endokrinologije. Izbrana poglavja iz pediatrije*, 16. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2004: 76–91.
27. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1971; 216: 1185–7.
28. Newman WP, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relationship of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: The Bogalusa heart study. *N Engl J Med* 1986; 314: 138–44.
29. Anonymous. ESPGHAN committee on nutrition – Committee report. Childhood diet and prevention of coronary heart disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19 (3): 261–9.
30. Koletzko B. Childhood diet and prevention of heart disease. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45 (Suppl 2): 37–57.
31. Ortega AR, Andres CP, Requejo MA, Lopez SA, Redondo SM, Gonzales FM. The food habits and energy and nutrient intake in overweight adolescents compared to those with normal weight. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 203–8.
32. Uršič Bratina N. *Dejavniki tveganja za razvoj aterosleroze pri otrocih staršev, ki so zboleli z miokardnim infarktom pred 45. letom starosti*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1994:55.
33. Uršič Bratina N, Kržišnik C, Keber I. Dejavniki tveganja za aterosklerozo pri otrocih staršev s prezgodnjo koronarno boleznijo. *Slov Pediatr* 1996; 3: 77–81.
34. Koletzko B. Trans Fettsäuren. *Annales Nestle* 1997; 55, 71–82.
35. Decsi T, Koletzko B. Do trans fatty acid impair linoleic acid metabolism in children? *Ann Nutr Metabol* 1995; 39: 36–41.
36. Fidler Mis N. Prehrana predšolskih otrok. *Vzgoja Zdr* 2002; (4,5): 14–8.
37. Anonymous. Povzetek zapisnika 19. redne seje razširjene strokovnega kolegija za pediatrijo, 20. 10. 2004. *Slov Pediatr* 2004; 4: 224.
38. www.cps.ca: *Nutrition recommendations update: Dietary fat and children. Report of the Joint working group of the Canadian paediatric society (CPS) and Health Canada*, February 2005.

Crohnova bolezen in laparoskopjska kirurgija

Crohn's disease and laparoscopic surgery

Aleš Tomažič

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana

Prispelo 8. 3. 2006, sprejeto 29. 3. 2006; Gastroenterolog 2006; 22: 32–40

Ključne besede: Crohnova bolezen, ileitis, laparoskopjska kirurgija, resekcija črevesa

Key words: Crohn's disease, ileitis, intestinal resection, laparoscopic surgery

Izvleček

Izhodišča: Bolniki s Crohnovo boleznijo so pogosto mlajši, zelo motivirani za čim prejšnjo vrnitev k normalnim aktivnostim in večinoma želijo čim bolj estetski videz po operaciji. Kot taki so idealni kandidati za minimalno invazivno kirurgijo. V prispevku so opisane lastne izkušnje z laparoskopjsko asistiranimi ileocekalnimi resekcijami.

Bolniki in metode: V letu 2005 smo na našem oddelku operirali 5 bolnikov s Crohnovo boleznijo. Laparoskopjsko asistirano ileocekalno resekcijo smo naredili 4 bolnikom, enemu pa resekcijo terminalnega ileuma.

Rezultati: Pooperacijski potek je bil pri vseh bolnikih brez zapletov, čas hospitalizacije je bil 5–7 dni.

Zaključki: Naši rezultati potrjujejo, da je laparoskopjsko asistirana ileocekalna resekcija odličen način zdravljenja Crohnove bolezni.

Abstract

Background: Patients with Crohn's disease are highly motivated to undergo an operation that could involve fast recovery and minimal scarring. Article presents authors' experience with laparoscopic-assisted ileocelectomy.

Patients and methods: In 2005, five patients underwent laparoscopic-assisted ileocelectomy for Crohn's disease at our department.

Results: Postoperative course was uneventful in all patients. They were discharged from the hospital 5–7 days after operation.

Conclusions: Laparoscopic technique offers fast recovery and cosmetic advantages over open procedure.

Asist. dr. Aleš Tomažič, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana

Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

E-naslov: ales.tomazic@kelj.si

UVOD

Kljub vedno boljšemu medikamentnemu zdravljenju Crohnove bolezni je treba še vedno 75–80 % bolnikov operirati (1–2). Ti bolniki so pogosto mladi in zelo motivirani za čim hitrejšo vrnitev k normalnim aktivnostim, poleg tega želijo tudi čim boljši estetski rezultat operacije. Zaradi tega so idealni kandidati za minimalno invazivno kirurgijo.

Laparoskopske resekcije črevesa so vedno pogostejše, posebej pri benignih kolorektalnih boleznih, kot so adenomi kolona in divertikuloze (3). Laparoskopski pristop ima namreč nekaj prednosti pred klasično, odprto kirurgijo: predvsem je boljši kozmetični učinek, poleg tega je po laparoskopskih operacijah trajanje pooperacijskega ileusa krajše, hitreje se povrne normalna pljučna funkcija, manjša je morbiditeta in krajša pooperacijska hospitalizacija (4–6).

Crohnova bolezen z značilnimi spremembami, izrazito vnetno spremenjenim črevesom, zadebljenim mezenterijem, črevesnimi fistulami in abscesi, je še vedno izziv za kirurge, ki upravičeno previdno vedno pogosteje tudi za zdravljenje te bolezni uporabljajo laparoskopsko operacijsko tehniko.

Indikacije za laparoskopsko kirurgijo Crohnove bolezni so enake kot pri odprti kirurgiji. *Kontra-indikacije*, ki izključujejo laparoskopski pristop, pa so:

- difuzni peritonitis;
- ileus;
- poprejšnje laparotomije;
- koagulopatija, portalna hipertenzija.

Vrste laparoskopskih tehnik pri zdravljenju Crohnove bolezni:

- diagnostična laparoskopija;
- derivacijske operacijske metode (ileostomija ali kolostomija);
- laparoskopske resekcije.

Diagnostična laparoskopija

Uporabljamo jo le izjemoma, večinoma pri bolnikih z neznačilnimi bolečinami v trebuhu, ki jim diagnoze ne moremo postaviti z drugimi preiskavnimi metodami. To je posebej pomembno pred odločitvijo o dalj časa trajajočem imunosupresivnem zdravljenju. Tipično primeren za diagnostično laparoskopijo je febrilen bolnik s terminalnim ileitisom, ki ne reagira na medikamentno zdravljenje, vključno z antibiotiki. Slikovne (ultrazvočne, računalniškotomografske) preiskave dodatno pokažejo povečane mezenterijske bezgavke. V takem primeru je treba izključiti npr. limfom, kar je mogoče najhitreje narediti z diagnostično laparoskopijo in biopsijo.

Derivacijske operacijske metode

Navadno pridejo v poštev pri hudih oblikah Crohnove bolezni, ki prizadene anorektalni predel. Lokalno so možni obsežni abscesi, bolnike pa ogroža predvsem septično stanje. Njihovo stanje lahko bistveno izboljšamo z izdelavo laparoskopske ileostome; ob isti anesteziji lokalno oskrbimo tudi morebitne abscese. Kasneje, ko je bolnikovo stanje boljše, opravimo dokončno operacijo.

Laparoskopske resekcije

Tehnično ločimo tri vrste laparoskopskih resekcij:

- čiste laparoskopske resekcije;
- laparoskopsko-asistirane resekcije;
- ročno-asistirane laparoskopske resekcije;

Pri *čistih laparoskopskih tehnikah* operacijo do konca naredimo laparoskopsko, vključno z anastomozo. Trebušno steno na koncu prerežemo le toliko, da lahko odstranimo resektat. Sodeč po redkih opisih, tovrstno tehniko laparoskopski kirurgi uporabljajo zelo redko. Večina laparoskopskih resekcij je *laparoskopsko asistiranih* ali *ročno asistiranih*. Razlika med slednjimi je, da pri laparoskopsko asistiranih z laparoskopsko tehniko reseciramo prizadeto področje in šele nato naredimo manjšo laparotomijo, skozi katero pa ročno naredimo anastomozo. Pri ročno asistiranih že na začetku operacije naredimo manjšo laparotomijo, skozi katero si ves čas operacije

pomagamo z roko. V literaturi ni dokaza o prednosti katere od obeh metod, ročno asistirana je verjetno boljše izbira v primeru hudega vnetja in močno zadebeljenega mezenterija, saj si lahko pomagamo z digitoklazijo (14).

V nadaljevanju opisujeva izkušnje z laparoskopsko asistiranimi ileocekalnimi resekcijami pri Crohnovi bolezni in naše rezultate zdravljenja.

METODE IN REZULTATI ZDRAVLJENJA

Bolniki

Na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo smo laparoskopске resekcije pri Crohnovi bolezni začeli delati leta 2005. V tem letu smo operirali 5 bolnikov, 3 ženske in 2 moška. Vsi so bili zaradi Crohnove bolezni operirani prvič. V povprečju so bili stari 26,4 leta (14 do 38 let). Trije so bili pred operacijo zdravljeni s kortikosteroidi, eden pa je

imel ob Crohnovi bolezni terminalnega ileuma še peritiflitični absces.

Vrsta operacije

Štirim bolnikom smo naredili laparoskopsko asistirano ileocekalno resekcijo, enemu pa resekcijo terminalnega ileuma in neoimplantacijo ileuma v cekum. Bolnike smo operirali v Trendelenburgovem položaju, nagnjene na levo stran. Pod popkom smo uvedli 10-milimetrski port, ki smo ga uporabili za kamero. Suprapubično smo uvedli 12-milimetrski port, v desnem mezogastriju ali hipohondriju pa 5-milimetrski port, oba za za prijemalke, harmonični skalpel, aplikator klipov ali avtomatski endoskopski spenjalnik. Večino operacij bi lahko naredili z dvema 5-milimetrskima kanaloma, vendar smo zaradi varnosti vedno uporabili 12-milimetrski port. Enkrat smo zaradi tehničnih ovir namestili še četrti (5-milimetrski) port. Pri vseh bolnikih smo na začetku operacije pregledali vse tanko in debelo



Slika 1. Estetski videz trebuha po operaciji. Vidne so tri minimalne brazgotine – sprapubično, supraumbilikalno in v desnem mezogastriju – ter sled manj kot 5 cm dolgega reza v desnem spodnjem kvadrantu trebuha (alternativa pri odprti kirurgiji bi bila 20 cm dolga srednja in spodnja mediana laparotomija).

Figure 1. Aesthetic outcome after the operation: three minimal scars – suprapubic, supraumbilical, and in the right mesogastrium – and a slight scar after a 5 cm long incision in the right lower abdominal quadrant (the open surgery alternative would be a 20 cm long middle and lower laparotomy).

črevo. V laparoskopskem delu operacije smo zmobilizirali mezenterij, prizadeti del črevesa in kolon ascendens s hepatalno fleksuro. To je posebej pomembno, da nato pri odprtem delu operacije lažje naredimo anastomozo skozi majhen rez nizko v desnem spodnjem kvadrantu trebušne stene. Operacijo smo nato nadaljevali odprto z izmeničnim (Sprenglovim ali McBurneyevim) rezom. Najprej smo prekinili z avtomatskim spenjalnikom proksimalni del črevesa 1–2 cm pred makroskopsko obolelim delom. Zdravi del smo pogreznili v trebušno votlino in nato postopno ligirali žilje v mezenteriju. Anastomozo smo v 4 primerih naredili terminoterminalno, pri neoimplantaciji pa terminolateralno s posameznimi šivi Vikrila 4,0. Operacije so trajale od 120–150 minut, povprečno 135 minut.

Pooperacijski potek

Bolniki so prvi dan po operaciji uživali tekočo hrano (čaj, jogurt, juho), polno hrano pa so začeli dobivati, ko so začeli odvajati blato ali vetrove. Pooperacijski potek je pri vseh bolnikih minil brez zapletov, čas hospitalizacije po operaciji je bil 5–7 dni. Vsi bolniki so bili na kontrolnem pregledu, 2–3 mesece po operaciji, brez težav. Slika 1 prikazuje estetski učinek operacije, s katerim so bili vsi bolniki zelo zadovoljni.

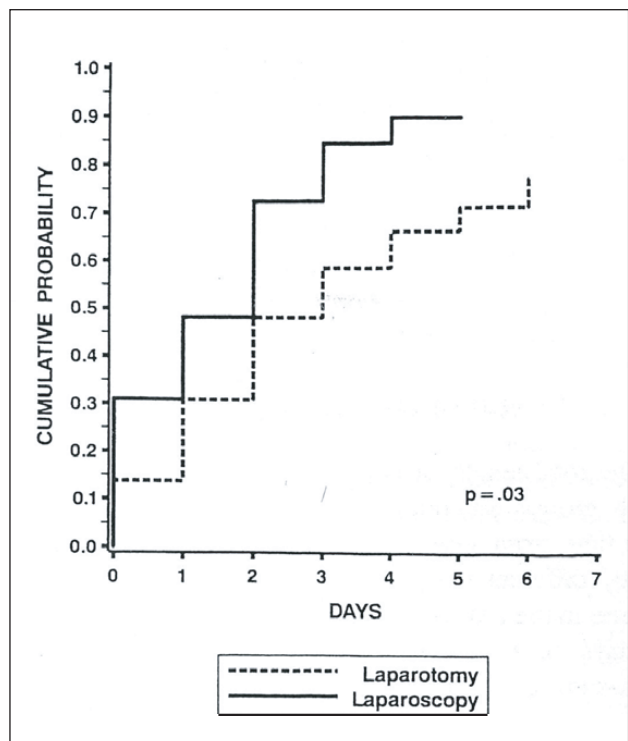
RAZPRAVLJANJE

Laparoskopsko kirurgijo pri Crohnovi bolezni še vedno sprejemamo s senco dvoma. Zaradi hudega vnetja mezenterija, retroperitoneja in okolnih organov je po eni strani kirurgija Crohnove bolezni lahko izjemno zahtevna in težka. Dodatna nevarnost je možnost, da je bolezen multifokalna in bi jo pri laparoskopiji lahko deloma spregledali. Na drugi strani je večina bolnikov, ki jih operiramo, mladih, zelo motiviranih za skorajšnjo vrnitev na delo in zaskrbljenih zaradi estetskega učinka operacije. Laparoskopska kirurgija se ob tem dozdeva odlična rešitev ob predpostavki, da je enako varna in učinkovita kot klasična kirurgija Crohnove bolezni.

Doslej je bila objavljena le ena prospektivna randomizirana raziskava, ki je primerjala kratkoročne

rezultate laparoskopskega in klasičnega zdravljenja bolnikov s Crohnovo boleznijo ileocekalnega predeva (5). Zajela je 60 bolnikov; pol jih je bilo operiranih laparoskopsko asistirano, druga polovica klasično. Povrnitev normalne pljučne funkcije je bila izbrana za pomemben objektivni kazalec hitrosti okrevanja po posegu (slika 2): laparoskopsko operiranim se je normalna pljučna funkcija vzpostavila v povprečju po 2,5 dneva, klasično operiranim po 3,5 dneva; laparoskopsko operirani so imeli tudi manj pooperacijskih zapletov in en dan krajšo pooperacijsko hospitalizacijo; laparoskopske operacije so trajale povprečno 45 minut dalj.

Poleg omenjene prospektivne raziskave je bila doslej objavljena tudi cela vrsta poročil o retrospektivnih primerjalnih raziskavah (4,6–8). Večinoma ugotavljajo, da se peristaltika vzpostavi hitreje, da je potreba po analgetikih manjša, pooperacijska hospitalizacija pa krajša po laparoskopem posegu kot po klasičnem.



Slika 2. Čas do vzpostavitve pljučne funkcije (80 % FEV in FVC) po laparoskopiji in laparotomiji (FEV = forsiran ekspiracijski volumen, FVC = forsirana vitalna kapaciteta) (5).

Figure 2. Time to normalisation of the lung function (80% FEV and FVC) after laparoscopy and laparotomy (FEV = forced expiratory volume, FVC = forced vital capacity) (5).

Rezultate si je treba razlagati zelo previdno, ker raziskave večinoma nimajo izdelanega protokola o pooperacijskem hranjenju in uporabi analgetikov. Podatki o trajanju pooperacijske hospitalizacije so lahko še posebej podvrženi subjektivnemu vplivu in s tem tudi napaki. V tej luči lahko dobro razumemo avtorje že omenjene prospektivne raziskave (5), zakaj so kot merilo okrevanja po operaciji izbrali povrnitev pljučne funkcije, ki je dobro merljiva in relativno objektivna. Shore s sodelavci je objavil podatke retrospektivne primerjalne raziskave dveh skupin po 20 bolnikov (8): pri laparoskopsko operiranih je bila intraoperacijska izguba krvi značilno manjša, hitreje se jim je vzpostavila peristaltika, prej so začeli uživati polno hrano in krajše je bilo trajanje hospitalizacije po operaciji (tabela 1). Rezultati retrospektivnih raziskav, ki sta jih opravila Bemelman s sodelavci (7) in Benquist s sodelavci (6), so omenjene razlike le deloma potrdili. Bemelman je dokazal, da laparoskopске operacije

trajajo pomembno dlje, čas hospitalizacije pa je pomembno krajši, in sicer kar za pet dni (tabela 2). Benquist med laparoskopsko in klasično operiranimi ni našel nobenih razlik (tabeli 3 in 4).

Lansko leto je bila sprejeta v objavo prva metaanaliza primerjav med laparoskopsko asistiranimi in klasičnimi ileocekalnimi resekcijami pri Crohnovi bolezni (4). Avtorji so dokazali, da laparoskopске operacije trajajo dalj časa, vendar bolniki, ki so operirani laparoskopsko, hitreje okrevajo in čas hospitalizacije je krajši. Poleg tega so imeli laparoskopsko operirani manj pooperacijskih zapletov (slike 3, 4 in 5).

Naše izkušnje z laparoskopsko asistiranimi resekcijami pri Crohnovi bolezni so odlične. Skupina operiranih bolnikov je zaenkrat majhna in je zato ni mogoče primerjati s skupino, zdravljenih z odprto metodo. Kratek čas hospitalizacije in dejstvo, da po

Tabela 1. Primerjava zdravljenja bolnikov s Crohnovo boleznijo: laparoskopski poseg proti klasični operaciji (8).
Table 1. Comparison of laparoscopic versus conventional surgical treatment of Crohn's patients (8).

Spremenljivka	Laparoskopija (n = 20)	Klasična operacija (n = 20)	Signifikantnost razlike - vrednost p
Trajanje posega v min SV (razpon)	145,0 (45-270)	133 (98-77)	> 0,360
Izguba krvi v ml SV (razpon)	77,2 (25-350)	265,5 (100-400)	< 0,001
Dolžina reza v cm SV (razpon)	5,5 (3-12)	13,5 (8-18)	< 0,001
Normalna prehrana - dnevi po posegu SV (razpon)	1,35 (1-3)	2,73 (2-6)	< 0,001
Iztrebljanje - dnevi po posegu SV (razpon)	1,70 (1-3)	2,63 (2-5)	< 0,001
Trajanje hospitalizacije v dneh SV (razpon)	4,25 (3-7)	8,25 (5-33)	< 0,001
Bolnišnični stroški v US \$	9.614	17.079	< 0,050
Zbolewnost	0	1	0,090
Smrtnost	0	0	0,150
Preparacija črevesja	20	20	0,150
Drenaža Jackson-Pratt	0	1	0,090

SV = srednja vrednost

Tabela 2. Primerjava rezultatov odprte ileocekalne in laparoskopsko asistirane resekcije pri Crohnovi bolezni. Statistično pomembni sta razliki trajanja operacije in časa hospitalizacije (7).

Table 2. Comparison of several variables measuring outcome of open ileocecal and laparoscopic-assisted resection in Crohn's patients. The durations of operation and postoperative hospitalisation differ significantly (7).

	Odrpta resekcija	Laparoskopsko podprta resekcija	Signifikantnost razlike
Trajanje posega (min)	104 ± 34 SD	138 ± 36 SD	p < 0,001
Izguba krvi (ml)	130 ± 200 SD	204 ± 258 SD	ns
Zaužitje > 1000 ml tekočine (dni po posegu)	3,3 ± 1,8 SD	2,8 ± 2 SD	ns
Vrnitev na normalno prehrano (dni po posegu)	5,1 ± 2,3 SD	4,3 ± 2 SD	ns
Prvo iztrebljanje (dni po posegu)	3,5 ± 0,98 SD	3,4 ± 1,3 SD	ns
Poraba narkotikov v prvih 72 urah po posegu (mg)	35,6 ± 30 SD	32,9 ± 50 SD	ns
Trajanje hospitalizacije (dni)	10,2 ± 10,8 SD	5,7 ± 1,9 SD	p = 0,007
Zapleti po posegu	6/48 (14,6 %)	3/30 (10 %)	ns

ns - statistično nesigifikantno (p > 0,05)
SD - standardna deviacija

Tabela 3. Zapleti pri 56 bolnikih, ki so imeli narejeno ileocekalno resekcijo zaradi Crohnove bolezni. Razlike med laparoskopsko in klasično operiranimi (6).

Table 3. Complications in 56 Crohn's patients after ileocecal open surgery and laparoscopic resection (6).

	Odrpta resekcija (n=32)	Laparoskopsko podprta resekcija (n=24)	Signifikantnost razlike
Hudi zapleti	2 (6 %)	1 (4 %)	ns
Puščanje anastomoze	1 (3 %)	-	ns
Obstrukcija tankega črevesa	-	1 (4 %)	ns
Absces v trebušni votlini	1 (3 %)	-	ns
Blagi zapleti		4 (16 %)	ns
Okužba rane	-	2 (8 %)	ns
Podplutba ob rani	-	1 (8 %)	ns
Okužba sečil	1 (3 %)	1 (4 %)	ns
Skupaj ¹	3 (10 %)	5 (20 %)	ns

ns - statistično nesigifikantno (p > 0,05)
¹ - nekateri pacienti so imeli več zapletov

Tabela 4. Pooperacijski potek pri 56 bolnikih, ki so imeli narejeno ileocekalno resekcijo zaradi Crohnove bolezni. Razlike med laparoskopsko in klasično operiranimi (6).

Table 4. Postoperative course in 56 Crohn's patients after ileocecal open surgery and laparoscopic resection (6).

V dneh po operaciji (srednja vrednost ± stand. deviacija)	Odprta resekcija (n=32)	Laparoskopsko podprta resekcija (n=24)	Signifikantnost razlike
Odvajanje vetrov	3,3 ± 3	2,5 ± 0,7	ns
Raba analgetikov	2,2 ± 2	2 ± 0,7	ns
Normalna hrana	3,5 ± 3	2,8 ± 1,4	ns
Trajanje hospitalizacije	8 ± 2	7,7 ± 3	ns

ns - statistično nesignifikantno

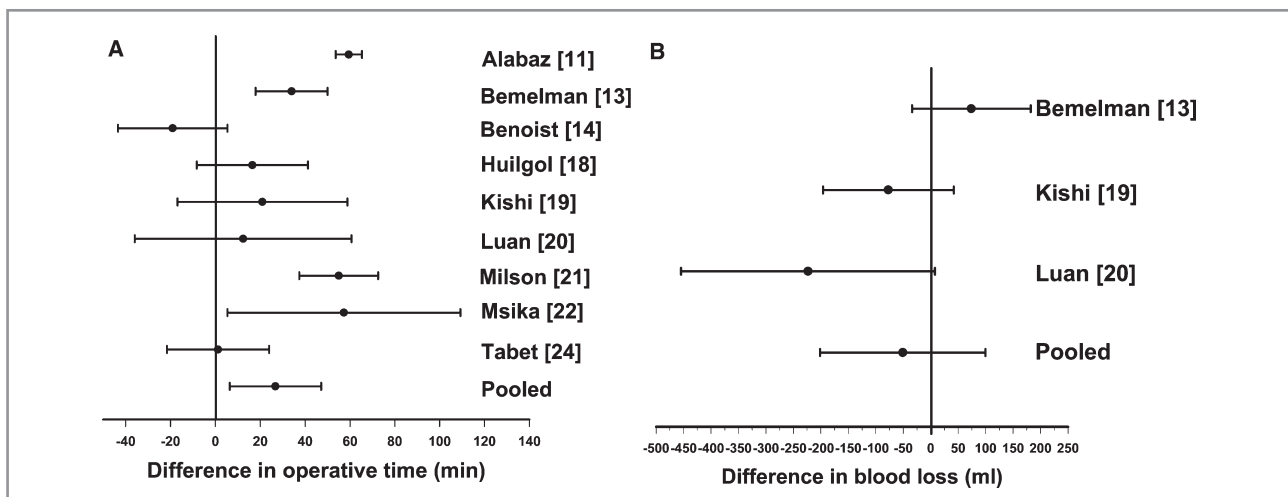
operaciji ni bilo zapletov, pa nakazujeta vrednost metode. Ob tem velja razpravljati še o dveh stvareh: izbiri bolnikov za laparoskopski poseg in vrsti minilaparotomije, ki jo naredimo ob koncu operacije.

S skrbno izbiro bolnikov za laparoskopski poseg zmanjšamo število konverzij. Dejavniki, ki so povezani z večjim deležem konverzij, so fistule, terapija s steroidi, ekstraintestinalna manifestacija bolezni, podhranjenost, poprejšnja operacija zaradi Crohnove bolezni (9) in rezistenca, tipna pri palpaciji (10). Kljub temu pa noben od naštetih dejavnikov ni absolutna kontraindikacija za laparoskopsko kirurgijo (11, 12). Naše stališče zaenkrat je, da ne operiramo bolnikov s fistulami, s septo in tistih, ki so že

bili operirani zaradi Crohnove bolezni. Od naših petih bolnikov so trije jemali steroide, eden pa je imel tipno rezistenco ileocekalno. Operacije so sicer bile tehnično zahtevnejše, vendar v nobenem primeru ni bila potrebna konverzija.

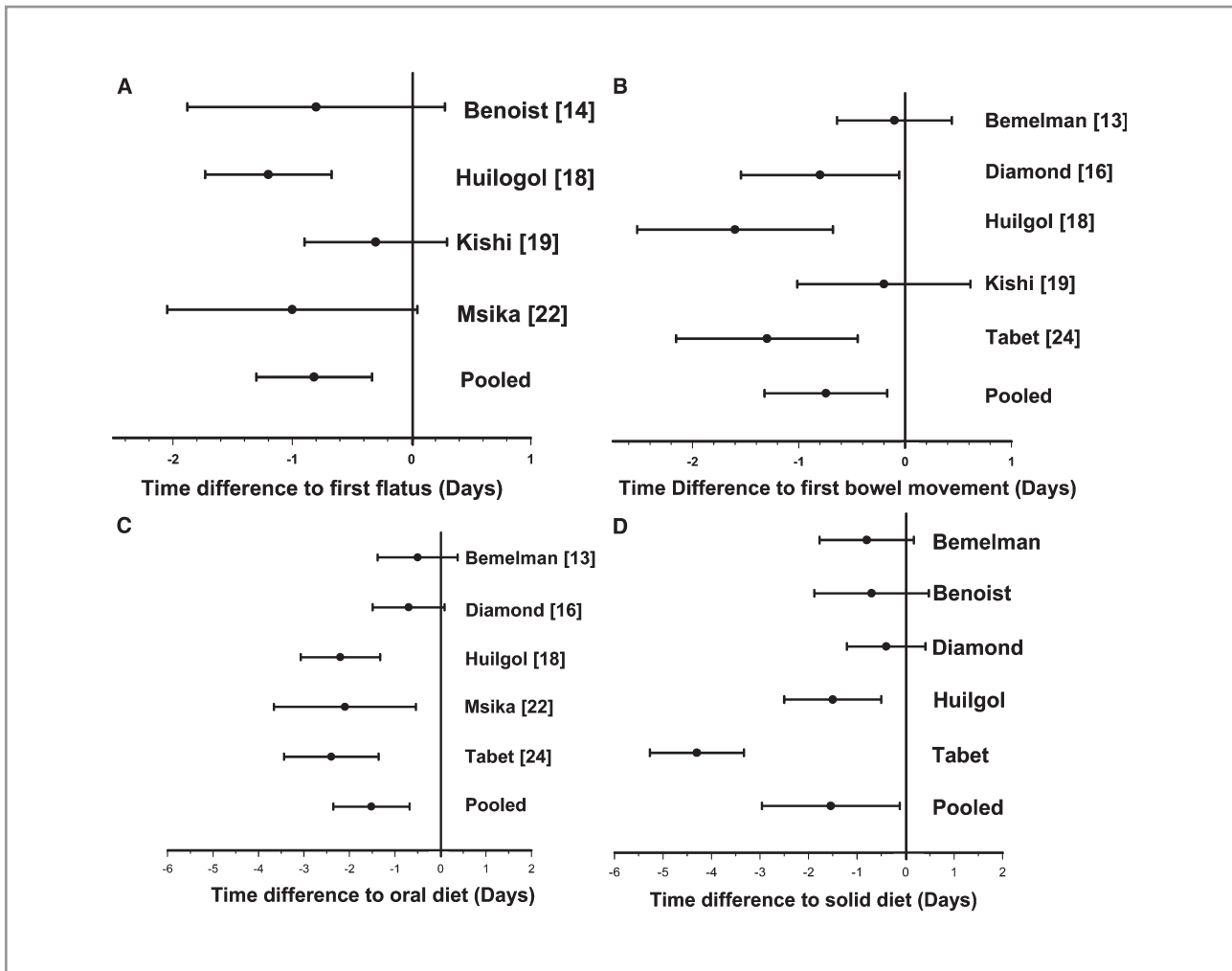
Glede vrste minilaparotomije, ki jo naredimo na koncu laparoskopsko asistiranje operacije, da lahko skozi odstranimo preparat in naredimo ročno anastomozo, imamo tri možnosti:

- infraumbilikalna mini spodnja mediana laparotomija (6, 8);
- izmenični rez v desnem spodnjem kvadrantu trebuha (McBurneyev ali Sprenglov rez) (5, 7);
- Pfannenstielov rez (13).



Slika 3. Metaanaliza. A – operacijski čas, B – intraoperacijska izguba krvi. Laparoskopске operacije trajajo dalj časa, vendar je pri njih izguba krvi manjša (4).

Figure 3. Metaanalysis. A – duration of operation, B – intraoperative blood loss. Laparoscopy takes longer, but the blood loss is smaller (4).



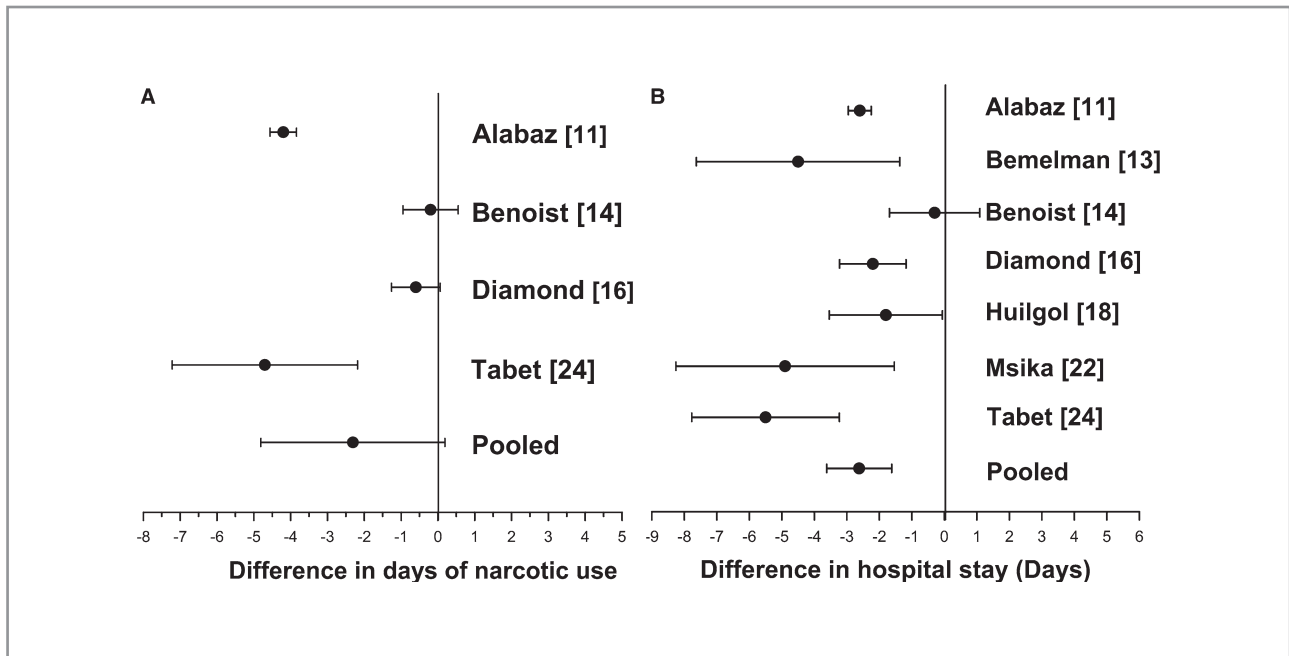
Slika 4. Metaanaliza. A – čas do odvajanja vetrov, B – čas do vzpostavitve peristaltike, C – čas do uživanja tekoče hrane, D – čas do uživanja polne hrane. Vsi opisani parametri se prej dogodijo pri laparoskopsko operiranih (4).
 Figure 4. Metaanalysis. Times to recovery of A – first flatus, B – peristalsis, C – ingestion of liquid food, D – ingestion of regular food. Every parameter recovers faster after laparoscopic surgery (4).

Trebušno steno najmanj poškoduje *izmenični rez*, ki je tudi estetsko sprejemljiv, saj leži relativno nizko. Njegova dobra lastnost je tudi, da je blizu mesta, kjer leži patološko spremenjeno črevo, s čimer sta evakuacija črevesa in šivanje anastomoze tehnično lažja. Relativna slabost pa je, da je del desnega spodnjega kvadranta potem »zaseden« z brazgotino, ki zmanjšuje manevrski prostor za formiranje ileostome, če bi v nadaljnjem razvoju bolezni morda nastala potreba po njej. Kljub temu se rez zdi najprimernejši in smo ga uporabili v vseh naših primerih. *Infraumbikalna mini-laparotomija* »poškoduje« trebušno steno bolj kot izmenični rez, večja je nevarnost pooperacijskih kil, estetski učinek je bistveno slabši. Dobra lastnost tega reza se pokaže

ob morebitni ponovni operaciji, ko lahko izkoristimo staro brazgotino, poleg tega pa je desni spodnji kvadrant prost, če je treba narediti ileostomo. *Pfannenstielov* rez je fiziološko podoben izmeničnemu rezu, vendar je precej daljši, njegova prednost je dober kozmetični učinek.

ZAKLJUČKI

Glede na doslej objavljene rezultate raziskav so laparoskopsko asistirane ileocekalne resekcije pri Crohnovi bolezni verjetno boljši način zdravljenja, kot je odprta resekcija. Objavljeni dokazi so stopnje 3 in 4 in na tej podlagi lahko oblikujemo priporočila ravni B ali C za uporabo laparoskopsko asistirane



Slika 5. Metaanaliza. A – poraba narkotikov, B – trajanje pooperacijske hospitalizacije. Laparoskopsko operirani potrebujejo manj narkotikov, njihova hospitalizacija je krajša (4).

Figure 5. Metaanalysis. A – need for narcotics, B – duration of hospitalisation. Patients treated with laparoscopy need less narcotics, their stay in hospital is shorter (4).

načina operacij (14). Razlike v rezultatih obeh načinov operacije (z izjemo kozmetičnega učinka) so relativno majhne, in še te so lahko posledica slabo oblikovanih raziskav ali subjektivnega vpliva na rezultate. Zaradi majhnih razlik tudi odprta metoda ohranja svoje mesto v kirurgiji Crohnove bolezni. Razlika med obema načinoma zdravljenja se bo morda povečala v prihodnosti s tehnološkim napredkom tako v odprti kot tudi v laparoskopski operacijski tehniki. Naše izkušnje z laparoskopskimi operacijami so zaenkrat odlične, zato jih bomo še delali.

Literatura

- Schraut WH. The surgical management of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 255–63.
- McLeod RS. Surgery for inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 2003; 21: 168–79.
- Tomita H, Marcello PW, Milsom JW. Laparoscopic surgery of the colon and rectum. *World J Surg* 1999; 23: 397–405.
- Rosman AS, Melis M, Fichera A. Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. *Surg Endosc* 2005; 19 (12): 1549–55.
- Milsom JW, Hammerhofer KA, Bohm B, Marcello P, Elson P, Fazio VW. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1–8.
- Benoist S, Panis Y, Beaufour A, Bouhnik Y, Matuchansky C, Valleur P. Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease. *Surg Endosc* 2003; 17: 814–8.
- Bemelman WA, Slors JFM, Dunker MS, van Hogezaand RA, van Deventer SJ, Ringers J, et al. Laparoscopic-assisted vs open ileocolic resection for Crohn's disease. A comparative study. *Surg Endosc* 2000; 14: 721–5.
- Shore G, Gonzalez QH, Bondora A, Vickers SM. Laparoscopic vs conventional ileocelectomy for primary Crohn's disease. *Arch Surg* 2003; 138: 76–9.
- Schmidt CM, Talamini MA, Kaufman HS, Lillemoe KD, Learn P, Bayless T. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: reasons for conversion. *Ann Surg* 2001; 233: 733–9.
- Moorthy K, Shaul T, Foley RJ. Factors that predict conversion in patients undergoing laparoscopic surgery for Crohn's disease. *Am J Surg* 2004; 187: 47–51.
- Aleali M, Milsom JW. Laparoscopic surgery in Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 217–30.
- Chung CC, Tsang WW, Kwok SY, Li MK. Laparoscopy and its current role in the management of colorectal disease. *Colorctal Dis* 2003; 5: 528–43.
- Green AK, Michetti P, Peppercorn MA, Hodin RA. Laparoscopically assisted ileocelectomy for Crohn's disease through a Pfannenstiel incision. *Am J Surg* 2000; 180: 238–40.
- Milsom JW. Laparoscopic surgery in the treatment of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2005; 85: 25–34.

Nealkoholna zamaščenost jeter

Nonalcoholic fatty liver disease

Miroslav Vujasinović¹, Bojan Tepeš²

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

²Zdravstvo d.o.o., Rogaška Slatina

Prispelo 28. 2. 2006, sprejeto 25. 4. 2006; Gastroenterolog 2006; 22: 41–47

Ključne besede: ciroza, fibroza, metabolični sindrom, steatohepatitis, zamaščenost jeter

Key words: cirrhosis, fatty liver, fibrosis, metabolic syndrome, steatohepatitis

Izvleček

Nealkoholna zamaščenost jeter je kliničnopatološki sindrom s širokim spektrom histoloških sprememb, od steatoze do steatohepatitisa, fibroze in ciroze. Gre za pogosto bolezen, ki je jetrna komponenta metaboličnega sindroma. Zanj so značilne povišane vrednosti transaminaz in je pogostejša pri bolnikih z diabetesom in hiperlipidemijo. Za diagnozo je odločilnega pomena biopsija jeter. Prognoza je načeloma dobra, vendar pri posameznih bolnikih bolezen lahko napreduje do ciroze in jetrne odpovedi. Zaenkrat ni učinkovite farmakološke terapije. Nealkoholna zamaščenost jeter bo v naslednjih desetletjih verjetno postala najpogostejša jetrna bolezen.

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease is a clinicopathological entity characterized by histological spectrum that ranges from steatosis to steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. It is highly recognized condition and is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. It is commonly characterized by elevated plasma liver enzyme levels and is more common in obese, diabetic and hyperlipemic patients. Liver biopsy is the gold standard for diagnosis. Prognosis is generally good, but occasionally cirrhosis and liver failure developed. No specific pharmacological treatment is available at the moment. Nonalcoholic fatty liver disease will probably become the most frequent liver ailment in the next decades.

Miroslav Vujasinović, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana

Japljeva 2, 1525 Ljubljana

E-mail: mvujas@email.si

UVOD

Nealkoholna zamaščenost jeter (NZJ) je kliničnopatološki sindrom s širokim spektrom histoloških sprememb jetrnega tkiva, pri katerem maščobe v jetrih presežejo 5 % mase organa (1). Pojavlja se pri ljudeh, ki ne uživajo alkohola v velikih oziroma škodljivih količinah. Pomen steatoze pri nealkoholikih oziroma odnos med steatozo, fibrozo in cirozo jeter pa vse do leta 1980 strokovno ni bil opredeljen. V nekaterih študijah (2–4) so bile opisane maščobne spremembe jeter pri bolnikih po kirurških posegih, kot sta jejunoilealna in jejunokolična premostitvena operacija, vendar jasna povezava ni bila dokazana.

Ludwig in sodelavci (5) so leta 1980 objavili rezultate svoje raziskave, v kateri je bilo 20 bolnikov, ki glede na anamnestične, klinične in laboratorijske podatke niso bili uživalci alkohola, histološki izvidi pa so vendarle pokazali spremembe, značilne za alkoholni steatohepatitis. Okrog 90 % bolnikov je bilo debelih, ena četrtina je imela sladkorno bolezen. Pri večini so bile v laboratorijskih izvidih povišane vrednosti transaminaz, 2/3 bolnikov pa je imelo visoke vrednosti serumskih trigliceridov. Avtorji so za opis histoloških sprememb jetrnega tkiva pri teh bolnikih prvič uporabili termin *nealkoholni steatohepatitis* (NASH), s čimer so hoteli poudariti razliko od sicer identične histološke slike pri alkoholikih.

Danes je v anglosaksonski literaturi splošno sprejeta oznaka »nonalcoholic fatty liver disease«, v slovenskem prostoru pa uporabljamo izraz nealkoholna zamaščenost jeter, ki vključuje vse stopnje jetrnih okvar od steatoze, steatohepatitisa, fibroze do ciroze, ki se pojavijo brez morebitnih drugih vzrokov jetrne bolezni (6).

NZJ je najverjetneje jetrna manifestacija metaboličnega sindroma, pri katerem je sicer ključna inzulinska rezistenca (7). Zaenkrat še ni učinkovitega načina zdravljenja bolezni, kar bo v naslednjih letih hepatologom gotovo eden večjih izzivov.

EPIDEMIOLOGIJA

Splošna prevalenca NZJ ni natančno poznana, saj je odvisna od značilnosti posamezne opazovane subpopulacije. V zahodnih državah je bila med bolniki z opravljeno biopsijo jeter 7–9-odstotna, na Japonskem pa 1,2-odstotna (8, 9). Povečana vsebnost maščob v jetrih je bila ugotovljena pri 20–30 % obduciranih odraslih, v 2–3 % pa tudi histološke značilnosti NASH (10). V prospektivni raziskavi, ki je zajela 241 ambulantnih bolnikov, so pri 37 % diagnosticirali zamaščenost jeter (11). V severni Italiji pa so v populaciji dveh mest, v raziskavi, ki je vključevala 3345 bolnikov, ugotovili 20-odstotno prevalenco bolezni (12). Browning in sodelavci (13) so z magnetnoresonančno spektroskopijo (MRS), zelo občutljivo in neinvazivno metodo za določanje količine maščob v jetrih, v urbani ameriški populaciji ugotovili zamaščenost jeter pri 34 % preiskovancev.

NZJ je enako pogosta pri moških in ženskah (14). Lahko se pojavi v vseh starostnih skupinah, najpogosteje pa v 5. in 6. desetletju življenja (15). NZJ postaja najpogostejši vzrok jetrnih bolezni tudi pri otrocih (16–18).

Čeprav se NZJ pojavlja pri ljudeh vseh etničnih skupin, je prevalenca večja pri Hispanoameričanih. Steatoza pa je, kljub enaki prevalenci debelosti in inzulinske rezistence, redkejša pri Afroameričanih, kar nakazuje možnost različne homeostaze lipidov pri predstavnikih različnih etničnih skupin (13).

NZJ je jetrna manifestacija metaboličnega sindroma, ki sicer vključuje centralni tip debelosti, hipertrigliceridemijo, arterijsko hipertenzijo, nizke vrednosti HDL-holesterola in hiperglikemijo. Marchesini in sodelavci (19) so pri kar 90 % od 304 vključenih bolnikov našli vsaj eno od komponent metaboličnega sindroma. Steatozo je imelo okrog 2/3 debelih, ugotovljena pa je bila tudi pri več kot 90 % oseb, katerih telesna teža je bila za več kot dvakrat večja od njihove idealne teže (20, 21). Tri četrtine bolnikov s sladkorno boleznijo tip 2 ima eno od oblik zamaščenosti jeter (10).

PATOGENEZA

Mehanizem nastanka NZJ še ni natančno poznan. V letu 1998 je bila postavljena hipoteza »dveh zadetkov« (22). Po tej naj bi bil prvi sprožilni dejavnik kopičenje maščobe v hepatocitih, ki je posledica povečanega izločanja prostih maščobnih kislin iz maščobnega tkiva, njihovega zmanjšanega izločanja iz hepatocitov ali pa motene beta-oksidacije. To kopičenje maščobe se pokaže kot steatoza jeter. Zaradi oksidativnega stresa ali ishemije, ki delujeta kot drugi zadetek, pa naj bi se v zamaščenih jetrih sprožil niz reakcij, kot so aktivacija lipidne peroksidacije, zmanjševanje količine ATP v jetrnem tkivu in povečana občutljivost na endotoksine. Vse našteje reakcije povzročijo razvoj steatohepatitisa, fibroze in ciroze jeter. Inzulinska rezistenca je po dosedanjih dognanjih ključni element v nastanku NZJ. Marchesini in sodelavci (23) so na veliki skupini bolnikov pokazali, da je prav inzulinska rezistenca med vsemi spremljanimi laboratorijskimi parametri najočitneje povezana z NZJ. Pomembno mesto v patogenezi NZJ ima tudi genom. Morgan in sodelavci (24) so opredelili gene, vključene v lipogenezo in kopičenje maščob v jetrih miši z NZJ. Feldstein in sodelavci (25) pa so identificirali specifične regulacijske gene, ki z aktivacijo lizosomske prepustnosti in posledičnim sproščanjem proteaz v citosol, povzročajo nastanek zamaščenosti jeter. Poleg že naštetih vzrokov pa k nastanku NZJ prispevajo še drugi dejavniki, med katerimi so metabolične motnje (totalna parenteralna prehrana, hitra izguba telesne mase, akutno stradanje), kirurški posegi v trebuhu (resekcija tankega črevesja, gastroplastika zaradi patološke debelosti, jejunalni obvodi), uživanje zdravil (amiodarona, tamoksifena, kortikosteroidov idr.) in nekateri redkejši dejavniki (Wilsonova bolezen, Weber-Christianova bolezen, parcialna lipodistrofija, abetalipoproteinemija) (6).

DIAGNOZA

Pri vseh bolnikih je treba najprej izključiti čezmerno uživanje alkohola. Kljub temu da opredelitev »nealkoholika« še ni povsem dokončna, mednje uvršča-

mo ljudi, ki dnevno zaužijejo manj kot 10 g (ženske) oz. manj kot 20 g (moški) alkohola. Glede na vključitvena merila dosedanjih raziskav pa je običajno postavljena tedenska meja 140 g za ženske in 210 g za moške (26, 27). Podatke lahko pridobimo anamnestično z vprašalniki, heteroanamnestično od družinskih članov ali izbranih zdravnikov. Za postavitev diagnoze NZJ je treba izključiti še vse druge možne vzroke jetrne bolezni, kot so uživanje hepatotoksičnih zdravil, okužba z virusom hepatitisa B ali C, avtoimunske bolezni in Weber-Christianova bolezen. Bolniki z NZJ so večinoma brez simptomov. Nekateri tožijo za bolečinami pod desnim rebrnim lokom ali navajajo slabost in napetost v trebuhu; obe težavi sta posledica raztezanja Glissonove kapsule (28). Pogosto pa imajo arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo in sladkorno bolezen.

Najpogostejši patološki znak je hepatomegalija (29). Večina bolnikov je pretežkih oziroma imajo višji indeks telesne mase, centralno razporeditev maščobnega tkiva in povečan obseg pasu (7).

V laboratorijskih izvidih so najpogosteje zvišane vrednosti serumskih aminotransferaz, ponavadi alanin-aminotransferaze (ALT) ali pa aspartat-aminotransferaza (AST) in ALT, in sicer v območju 2- do 5-kratne normalne vrednosti (26, 28). Razmerje med AST in ALT je < 1 , torej drugačno kot pri alkoholnem hepatitisu, pri katerem je navadno > 2 (31). Številni bolniki imajo visoke vrednosti železa in feritina; ravni alkalne fosfataze in γ GT sta redko povišani, vrednosti bilirubina in albumina pa sta normalni (28). Pogosto je zvišana tudi koncentracija krvnega sladkorja, lipidogram (trigliceridi, holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol) pa je patološki. Za izključitev drugih znanih jetrnih bolezni je treba opraviti še druge laboratorijske preiskave (hemogram, koagulogram) in meritve (ceruloplazmina, bakra, α_1 -antitripsina, avtoproteles, serumskih proteinov).

V diagnostiki NZJ se uporabljajo tudi številne slikovne preiskave – ultrazvočne (UZ), računalniškotomografske (CT) in magnetnoresonančne (MR, zlasti MRS). Klinične raziskave so pokazale, da so UZ, CT

in MR preiskave za diagnozo NZJ podobno zanesljive, ko je zamaščenega več kot 33 % jetrnega parenhima (31), MRS pa je bolj občutljiva in lahko zazna že manj kot 5 % maščobne infiltracije (32). V diagnostiki NZJ najpogosteje uporabljamo UZ preiskavo trebuha, ki pokaže zvečano odbojnost oziroma hiperehogenost jetrnega parenhima.

Biopsija jeter je še vedno ključna za določanje stopnje jetrne okvare, saj z nobeno od radioloških metod ni mogoče razlikovati preproste steatoze od steatohepatitisa (31). Pogosto se zastavlja vprašanje, ali je res treba napraviti biopsijo jeter pri vsakem sumu na NZJ. Zaenkrat namreč še ni učinkovite terapije, novejša študija pa so tudi pokazale, da so histološke spremembe pri steatohepatitisu neenakomerno razporejene, kar kaj lahko pripelje do napačne diagnoze (33). V vsakdanji praksi se za biopsijo odločamo individualno. Histološki izvid jetrne biopsije je sicer podoben izvidu pri alkoholni okvari jeter; daje podatke o stopnji vnetja (gradus) in fibroze (stadij). Za začetno fazo bolezni je značilna grobokapljična steatoza; v napredovanih fazah pa so vidni nevtrofilno vnetje, balonska degeneracija hepatocitov, Malloryjev hialin, nekroza in sinusoidna fibroza (34).

KLINIČNI POTEK

NZJ večinoma poteka benigno, kot klinično stabilna bolezen. Bolniki imajo enako pričakovano življenjsko dobo kot ljudje istega spola in starosti brez bolezni (8). Večina ima v hepatogramu le blage spremembe. Samo pri majhnem številu bolnikov bolezen napreduje vse do jetrne odpovedi.

V raziskavi, v katero je bilo vključenih 40 bolnikov s steatozo jeter, v 11-letnem opazovalnem obdobju niso ugotovili poslabšanja bolezni ali smrti zaradi jetrne bolezni (35). Pri bolnikih z NASH pa je bilo ugotovljeno večje tveganje za nastanek klinično pomembne jetrne bolezni. V skupini 73 bolnikov z NASH je 11 % bolnikov v osmih letih umrlo zaradi jetrne odpovedi, ciroza jeter pa se je razvila pri 25 % bolnikov (26). V raziskavi, v katero je bilo vključenih doslej največ bolnikov z NZJ (103) in je bilo opazo-

valno obdobje dolgo 3,2 leta, jih je 67 % imelo napredovalo bolezen, od teh 37 % do stadija fibroze (36). Klinične raziskave kažejo, da je NZJ najpogostejši vzrok kriptogenih ciroz jeter (37, 38), ki sicer obsegajo 3–30 % vseh jeternih ciroz (39, 40). Bolnike z NASH bolj ogroža tudi hepatocelularni karcinom (41, 42).

ZDRAVLJENJE

Učinkovitega zdravljenja NZJ za zdaj ni. V prvi vrsti priporočajo posebno dieto oziroma hujšanje ter zdravljenje hiperlipidemije in sladkorne bolezni. Hujšanje mora biti počasno in previdno, največ do 1,6 kg na teden, saj hitra izguba telesne teže jetrno bolezen lahko celo poslabša (43, 44). V več poročilih o raziskavah pišejo o izboljšanju hepatograma in histološke jetrne slike po znižanju telesne teže (45–47).

V zadnjih 20 letih so v več pilotskih raziskavah iskali zdravilo za NZJ. Lydataki in sodelavci (48) so dosegli normalizacijo serumske vrednosti ALT pri bolnikih z NZJ z izkoriščanjem antioksidantnega učinka vitamina E. V drugi raziskavi pa so z 12-mesečnim zdravljenjem 20 otrok s kombinacijo urzodeoksiholne kisline in vitamina E dosegli pomembno izboljšanje hepatograma, ne pa tudi histološke slike (49). Za zdravljenje NZJ so uporabljali tudi probukol (50), betain (51), urzodeoksiholno kislino (52, 53), losartan (54) in pentoksifilin (55).

Za najbolj obetavna zdravila so se izkazali hipoglikemiki, ki zmanjšujejo inzulinsko rezistenco. Objavljena so poročila o treh velikih raziskavah, v katerih so bolnike z NZJ zdravili z metforminom. V prvi (56) je šestmesečno zdravljenje doseglo izboljšanje hepatograma in histoloških izvidov, vendar brez statistične značilnosti rezultatov. Druga (57) je prav tako potrdila učinkovitost zdravljenja z metforminom, v tretji (58) pa so zaznali le prehodno izboljšanje, ne trajnejšega učinka.

Tiazolidindioni, bolj znani kot glitazoni, so nova skupina peroralnih antidiabetikov, ki zmanjšujejo inzulinsko rezistenco z delovanjem na receptorje

PPAR-g. Troglitazon, zdravilo iz prve generacije glitazonov, so leta 2001 umaknili s tržišča zaradi hepatotoksičnosti (59). Rosiglitazon in pioglitazon, zdravili druge generacije, pa ne okvarjata jeter in se pogosto uporabljata za zdravljenje inzulinske rezistence.

Neuschwander-Tetri in sodelavci (60) so 48 tednov spremljali učinke zdravljenja z rosiglitazonom v skupini 30 bolnikov. Diagnoza NASH je bila histološko potrjena, vsi so imeli zvišane vrednosti ALT. V teku zdravljenja se je sprva hepatogram statistično pomembno izboljšal, po 24 mesecih pa so se vrednosti vrnile na izhodiščne. Pri 22 bolnikih so napravili ponovno, kontrolno biopsijo: v 13 primerih je bila steatoza blažja, v enem pa hujša kot poprej; fibroza je bila manjša v 8, hujša v 3 primerih. Ker pa raziskava ni bila primerjalna (ni bilo skupine s placebom), je sicer obetavne rezultate treba vrednotiti z zadržkom.

V raziskavo s pioglitazonom (61) je bilo vključenih 18 čezmerno prehranjenih bolnikov brez sladkorne bolezni, vendar s zvišanimi vrednostmi ALT in histološko dokazanim NASH. Nobeden ni imel jetrne ciroze, pri 89 % pa so bila jetra fibrozno spremenjena. Po zdravljenju s pioglitazonom se je vrednost ALT normalizirala pri 72 % bolnikov, fibroza se je zmanjšala pri 61 %, pri 22 % je ostala enaka, medtem ko se je stanje pri 17 % bolnikov poslabšalo.

Pomanjkljivost vseh dosedanjih raziskav sta predvsem majhno število spremljanih bolnikov in kratek čas spremljanja. Za ovrednotenje njihovih rezultatov bi bile potrebne večje in dalj časa potekajoče prospektivne raziskave.

ZAKLJUČEK

Nealkoholna zamaščenost jeter je ena od najpogostejših bolezni jeter in je jetrna komponenta metaboličnega sindroma. Večinoma poteka kot benigna in klinično stabilna bolezen, lahko pa napreduje tudi do ciroze in hepatocelularnega karcinoma. Bolnike z NZJ močno ogrožajo kardiovaskularni zapleti v sklopu metaboličnega sindroma. NZJ je namreč

povezana z večjo umrljivostjo pri sladkornih bolnikih (62) in z aterosklerotičnimi spremembami karotidnih arterij. (63–65). Prevalenca NZJ je statistično značilno povečana v skupini bolnikov, ki so preboleli akutni miokardni infarkt (66).

Razen znižanja telesne teže in splošnih prehranskih ukrepov zaenkrat ni učinkovitega zdravljenja. Zelo so pomembni ustrezna prehrana, vzdrževanje priporočene telesne teže oz. indeksa telesne mase ter zdravljenje arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni in hiperlipidemije. Za ovrednotenje učinkovitosti potencialnih zdravil so potrebne velike prospektivne primerjalne raziskave, ki bi morale spremljati bolnike daljši čas. Treba je tudi natančneje opredeliti pomen inzulinske rezistence in motene presnove lipidov v procesu nastanka jetrne okvare, kot tudi pomen genetskih faktorjev in faktorjev okolja na nastanek bolezni. To je še posebej pomembno že zaradi dejstva, da je bolezen pogosta pri otrocih. V bližnji prihodnosti bo nealkoholna zamaščenost jeter lahko postala eden pomembnejših zdravstvenih problemov.

Zahvala. Za pomoč pri pripravi članka se zahvaljujeva mag. Nataši Gašperšič, dr. med., iz Bolnišnice dr. Petra Držaja.

Literatura

1. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta, 2005.
2. Drenick EJ, Simmons F, Murphy JF. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass. *N Engl J Med* 1970; 282: 829–34.
3. Kern WH, Heger AH, Payne JH, DeWind LT. Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity. *Arch Pathol* 1973; 96: 342–6.
4. Galambos JT, Wills CE. Relationship between 505 paired liver tests and biopsies in 242 obese patients. *Gastroenterology* 1978; 74: 1191–5.
5. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–8.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2003; 346: 1221–31.
7. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease – a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1884–50.

8. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1607.
9. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics: nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992; 27: 521–8.
10. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–19.
11. Dasarathy J, Thiruppathi S et al. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in the United States: a prospective study. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2): A-543.
12. Bedogni G, Miglioli L, Masiutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44–52.
13. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–95.
14. Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705–25.
15. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Int Med* 1997; 126 (2): 137–45.
16. Lavine JE; Schwimmer JB. Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 549–58.
17. Baldrige AD, Perez-Atayade AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127: 700–4.
18. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 374.
19. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–23.
20. Wanless IR; Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106–10.
21. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1349–55.
22. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–5.
23. Marchesini G, Brizi M, Morselli Labote AM, Bianchi G, Bugianesi G, McCullough AJ, et al. Association of NAFLD to insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450–5.
24. Morgan K, Mao L, Morgan TR. Altered hepatic expression of genes regulating lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2).
25. Feldstein AE, Werneburg N, Brank S, Gores G. Bax inhibition protects against free fatty acid induced lysosomal permeabilization: implication for human non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2).
26. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Bopari N, Lin YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–9.
27. Bellentani S, Saccoccio G, Masotti F, Bruce LS, Brand G, Sasso F. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112–17.
28. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103–9.
29. Reynaert H, Geerts A, Henrion J. Review article: the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (10): 897–905.
30. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018.
31. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–50.
32. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol* 1999; 276: E977–89.
33. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898–906.
34. Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1998; 94: 2467–74.
35. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a follow up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714–9.
36. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of NAFLD: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132–8.
37. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenhiede EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664–9.
38. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689–92.
39. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of NAFLD. *J Hepatol* 2004; 40: 578–84.
40. Greeve M, Ferrel L, Kim M, Combs C, Roberts J, Ascher N, et al. Cirrhosis of undefined pathogenesis: absence of evidence for unknown viruses or autoimmune processes. *Hepatology* 1993; 17: 593–8.
41. Cotrim HP, Parana R, Braga E, Lyra L. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3018–9.

42. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002; 37 (1): 154–60.
43. Keefe EB, Adesman PW, Stenzel P, Palmer RM. Steatosis and cirrhosis in an obese diabetics: resolution of fatty liver by fasting. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 441.
44. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidity obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224.
45. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408–13.
46. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O' Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647–54.
47. Hickmann IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413.
48. Lydataki E, Hager I, Sdralias G, et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease patients with vitamin E. *Hepatology* 2005; 42: 626A.
49. A-Kader HH, Hendersen J, Battacharya A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children with vitamin E and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 625A.
50. Merat S, Malekzadek R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probucol in the treatment of NASH: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38: 414–8.
51. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: a result of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711–7.
52. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores CJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of NASH: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464–7.
53. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of NASH: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770.
54. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222–5.
55. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in onalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365–8.
56. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537–44.
57. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–4.
58. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23–8.
59. Menon KVN, Angulo P, Lindor KD. Severe cholestatic hepatitis from troglitazone in a patient with NASH and diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1631–4.
60. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008–17.
61. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188–96.
62. Adams LA, Harmsen WS, St.Sauver JL et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for overall mortality among patients with diabetes: a population based cohort study. *Hepatology* 2005; 42: 614.
63. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men. *Diabetes Care* 2004; 27: 2498–500.
64. Volzke H, Robinson D, Kleine V, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (12): 1848–53.
65. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1045.
66. Kessler A, Levy Y, Roth A, et al. Increased prevalence of NAFLD in patients with acute myocardial infarction independent of BMI. *Hepatology* 2005; 42: 623A.

Scintigrafija z označenimi levkociti v gastroenterologiji

Scintigraphy with labelled leukocytes in gastroenterology

Luka Ležaič

Klinika za nuklearno medicino, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 5. 3. 2006, sprejeto 28. 3. 2006; Gastroenterolog 2006; 22: 48–53

Ključne besede: absces, kronična vnetna črevesna bolezen, označeni levkociti, scintigrafija

Key words: abscess, inflammatory bowel disease, labelled leukocytes, scintigraphy

Izvleček

Scintigrafija z označenimi levkociti je nuklearnomedicinska slikovna preiskava, ki omogoča prikaz vnetnega procesa. V gastroenterologiji se najpogosteje uporablja pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in pri sumu na absces v trebušni votlini. Zaradi številnih prednosti so levkociti navadno označeni z ^{99m}Tc -HMPAO. V diagnostiki KVČB ima preiskava veliko občutljivost za aktivnost in distribucijo bolezni, zelo občutljiva pa je tudi pri lokaciji abscesov v trebušni votlini. Scintigrafija z označenimi levkociti ne nadomešča, temveč dopolnjuje endoskopske in radiološke slikovne preiskave in pomembno prispeva k obravnavi gastroenteroloških bolnikov s sumom na vnetno dogajanje v trebušni votlini.

Abstract

Scintigraphy with labelled leukocytes is an imaging procedure in nuclear medicine which localises inflammatory activity. In gastroenterology, it is mostly used in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in those with suspected abdominal abscess. Due to numerous advantages, ^{99m}Tc -labelled leukocytes are preferentially used. In IBD patients, the disease activity and localisation is assessed with high sensitivity. Sensitivity is also high for abdominal abscess localisation. Labelled leukocyte scintigraphy is a complementary diagnostic modality to endoscopic and radiologic procedures and contributes importantly to management of patients with suspected intraabdominal inflammatory process.

Luka Ležaič, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, Klinični center Ljubljana

Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

E-naslov: luka.lezaic@kclj.si

UVOD

Scintigrafija z označenimi levkociti je nuklearnomedicinska slikovna preiskava, ki omogoča prikaz vnetnega procesa različne etiologije. V gastroenterologiji jo najpogosteje uporabljamo pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in pri sumu na njen zaplet, redkeje pa pri bolnikih s sumom na vnetni proces v trebušni votlini, ko iščemo vzrok vročine neznanega izvora ali prikrito okužbo.

OZNAČEVANJE LEVKOCITOV

Leta 1976 so razvili metodo označevanja levkocitov z indijem (^{111}In), leta 1986 pa tudi s tehnecijem (^{99}mTc). Radioizotop se z nosilcem veže v lipofilni kompleks, ki se kopiči v notranjosti levkocitov. Označeni limfociti zaradi prejetega sevanja propadejo in se ne kopičijo aktivno v vnetnem infiltratu.

^{111}In je radioizotop z razpolovnim časom 2,8 dni, oddaja pa sevanje gama (fotone) z energijo 171 in 245 kiloelektronvoltov (keV). Za nosilec ^{111}In se uporablja oksin, redkeje tropolon (1), ki nekoliko bolj specifično označuje granulocite.

^{99}mTc razpada z razpolovnim časom 6 ur, oddaja pa fotone z energijo 140 keV. Kot nosilec se uporablja heksametilpropilen amin oksim (HMPAO), sicer radiofarmak za scintigrafijo centralnega živčnega sistema. Podobno kot tropolon, preferenčno označuje granulocite. Obstočnost vezave HMPAO je slabša kot z oksinom; iz levkocitov se hitreje izplavlja, obenem pa tvori sekundarne hidrofilne PAO-komplekse, ki se skozi jetrni parenhim izločajo v žolč (2).

Zaradi številnih prednosti (dostopnosti, cene, kakovosti scintigramov, sevalne obremenitve, hitrejšega rezultata, odvzema manjše količine krvi) se ^{99}mTc danes rutinsko uporabljani radioizotop. Postopek označevanja levkocitov z ^{99}mTc je v kratkem naslednji:

- bolniku odvzamemo 40 ml krvi, ki ji dodamo 10 ml 6-odstotnega hidroksietila – škroba

(HAES) – in 10 ml antikoagulantna ACD (*acid-citrate-dextrose*);

- odvzeto kri eno uro sedimentiramo, odvzamemo plazmo, ki vsebuje levkocite in trombocite;
- centrifugiramo 10 min pri 150 g, odvzamemo supernatant, ki vsebuje trombocite;
- dodamo ^{99}mTc in HMPAO, centrifugiranje večkrat ponovimo (2000 g, nato 150 g);
- končni sediment označenih levkocitov suspendiramo v fiziološki raztopini ter ostanku prej odstranjene plazme;
- preparat vbrizgamo bolniku.

MEHANIZEM KOPIČENJA, BIODISTRIBUCIJA IN KINETIKA

Kinetika označenih levkocitov je enaka kinetiki nativnih: normalno se nabirajo v vranici, manj izrazito pa v retikuloendotelijskem sistemu jeter in v kostnem mozgu. Levkociti se v vnetnem procesu kopičijo s kemotakso, adhezijo in migracijo skozi žilni endotelij. Kompleksni mehanizem vključuje številne vnetne mediatorje in adhezijske molekule, ki so zanimiva tarča za nove nuklearnomedicinske metode pri prikazovanju vnetnega procesa (3, 4).

Zgodaj po intravenski aplikaciji se normalno opazi aktivnost v področju pljučnega parenhima, ki s časom upada; pri hudih okužbah ali vnetjih je lahko čas prehoda skozi pljučni parenhim zaradi aktivacije levkocitov upočasjen.

Kasnejša (»pozna«) distribucija označenih levkocitov je odvisna od uporabljenega radiofarmaka oziroma nosilca. Z ^{111}In označeni levkociti se kopičijo v kostnem mozgu, vranici in jetrih. Pri uporabi ^{99}mTc je dodatno vidna tudi aktivnost, ki se v prebavni trakt prenese z žolčem, in v ledvicah ter sečnem mehurju, kar je posledica tvorbe sekundarnih hidrofilnih PAO-kompleksov in njihovega hepatobilarnega in urinskega izločanja. Zato je pri 2–6 % bolnikov po treh do štirih urah še zaznavna moteča aktivnost v prebavnem traktu. S primernim protokolom scintigrafskega slikanja se da izogniti motečemu vplivu izločanja radioaktivnosti v prebavni trakt (33).

PROTOKOL SCINTIGRAFSKEGA SLIKANJA (LEVKOCITI ⁹⁹mTc-HMPAO)

Trideset minut po intravenski aplikaciji označenih levkocitov opravimo scintigrafsko slikanje prsnega koša, trebuha in še kakega drugega področja s predvideno patologijo. Dve uri do tri po aplikaciji posnamemo pozne scintigrame tarčnega področja v poljubnih projekcijah, opravimo tomografsko slikanje ali slikanje celega telesa, odvisno od indikacije za preiskavo (33). Dodatne scintigrafske posnetke je možno narediti še v 18–24 urah.

KLINIČNE INDIKACIJE IN INTERPRETACIJA PREISKAVE

Kronična vnetna črevesna bolezen

KVČB je v gastroenterologiji najpogostejše bolezensko stanje, kjer opravljamo scintigrafijo z označenimi levkociti.

Indikacije za preiskavo so:

- ocena aktivnosti bolezni (ugotavljanje relapsa, ocena uspešnosti zdravljenja);
- ocena razširjenosti bolezni;
- primarna diagnostika KVČB (simptomatski bolnik, npr. s prolongiranim diaroičnim sindromom ali abdominalno bolečino)
- zapleti bolezni.

Scintigrafija je posebej indicirana v fazi bolezni, ko endoskopska preiskava ni izvedljiva (hudo akutno poslabšanje, ko je endoskopija lahko nevarna; zožitve prebavnega trakta, ko prehod z inštrumentom ni možen).

Pri oceni razširjenosti bolezni običajno uporabljamo endoskopske (koloileoskopija) in radiološke (jejunoileografija, enterokliza) preiskave. V zadnjem času se predvsem pri diagnostiki bolezni tankega črevesa uveljavljajo računalniškotomografske (CT) in magnetnoresonančne (MR) tehnike, ki pa še niso rutinske (34). Dobra ocena razširjenosti bolezni je možna tudi s scintigrafijo z označenimi levkociti.

V primarni diagnostiki KVČB je lahko scintigrafija z označenimi levkociti – poleg endoskopskih in radioloških – tudi preiskava prve izbire, pri čemer negativen izvid pri simptomatskem bolniku praktično izključuje možnost aktivne KVČB, pri pozitivnem izvidu pa je diagnoza zelo verjetna. Vendar pa je treba upoštevati, da preiskava ni specifična (glej niže »Prednosti in slabosti«), zaradi česar je diferencialna diagnoza težja.

Preiskava je pri bolnikih z znano ali suspektno KVČB kjerkoli v prebavnem traktu, t.j. v primarni diagnostiki, zelo občutljiva (91–100-odstotno) (6–10), le nekoliko manj (55–95-odstotno) (11–17) pa pri točnem ugotavljanju prizadetih segmentov, t.j. v oceni razširjenosti bolezni; občutljivost je povezana z aktivnostjo bolezni. Specifičnost preiskave je med 55 in 100 % (6–17).

Aktivnost v prizadetih delih prebavil je običajno vidna že zgodaj po aplikaciji označenih levkocitov, včasih že v prvih nekaj minutah (5). Primerjava zgodnjih in poznih scintigramov pomaga natančneje določiti prizadete segmente, saj se tam s časom kopičenje v primerjavi z aktivnostjo ozadja povečuje. Obenem preprečuje preceniti razširjenost bolezni, saj je mogoče razlikovati vnetno aktivnost v steni prebavnega trakta od aktivnosti v svetlini, ki se pojavi zaradi migracije levkocitov skozi steno, in pri kateri je običajno viden pomik aktivnosti v kavalni smeri.

Glede uspešnosti preiskave v diagnostiki zapletov KVČB si rezultati opravljenih študij nasprotujejo: občutljivost preiskave v diagnostiki fistul in abscesov je od 60-odstotna oziroma 40- (31) do 100-odstotna (11, 29, 32), specifičnost 78–100-odstotna. Po rezultatih metaanaliz je pri sumu na absces preiskava prve izbire CT oziroma UZ, v diagnostiki fistul pa scintigrafija z označenimi levkociti ni preiskava izbire (35–37). Specifična indikacija za preiskavo pa je ugotovljena stenoza črevesa, ki je lahko vnetna ali brazgotinska. Scintigrafsko je mogoče ugotoviti vnetno zožitve in indicirati primerno (medikamentno in ne kirurško) zdravljenje (35, 36).

Scintigrafija z označenimi levkociti je zelo primerna za oceno aktivnosti bolezni. Neinvazivno je mogoče potrditi relaps bolezni ali oceniti uspešnost zdravljenja. Intenzivnost kopičenja levkocitov dokazano šibko korelira z laboratorijskimi (ESR, CRP) in kliničnimi indeksi aktivnosti (CDAI, van Hees), dobro pa z endoskopsko in histološko oceno aktivnosti vnetja (35–37).

V neposredni primerjavi so se levkociti, označeni z ^{99m}Tc , izkazali bolje kot označeni z ^{111}In (18, 19). Sscintigrami s ^{99m}Tc natančneje prikažejo prizadetost tankega črevesa, ker imajo večjo ločljivost, zaradi krajšega časa scintigrafskega snemanja pa je vpliv premičnosti tankega črevesa in hitrega tranzita skozenj manjši (24).

Absces v trebušni votlini

Pri sumu na abdominalni absces se od slikovnih diagnostičnih metod v prvi vrsti uporabljajo radiološke (UZ, CT preiskave, MR pa so pri tej indikaciji manj primerne) (38). Scintigrafija z označenimi levkociti je indicirana, ko je izvid teh preiskav negativen ali nespecifičen; načeloma je lahko tudi prva preiskava pri bolniku, pri katerem je utemeljen sum na abdominalni absces in katerega stanje ni kritično, znakov lokalizacije procesa pa ni (30).

Postopek scintigrafskega slikanja je enak: uporablja se sekvenčno slikanje (zgodnji in pozni scintigram), saj tudi v tem primeru aktivnost v vnetnem procesu s časom narašča. Tako je možno identificirati tudi abscese ob področjih normalnega kopičenja označenih levkocitov (subfrenični, sub/intrahepatični, perirenalni absces) (20, 24). Občutljivost preiskave je velika (92–100-odstotna) (23), manjša pri kronično potekajočih procesih (21, 23). Označevanje z

^{111}In ima teoretične prednosti pred ^{99m}Tc – možnost daljšega scintigrafskega snemanja, ni fiziološkega izločanja v prebavni in urinarni trakt –, vendar jih klinične študije niso potrdile (23). Prav tako ni dokazov, da je občutljivost preiskave pri malignih boleznih manjša ob poprejšnji uporabi antibiotikov (26, 17) ali kemoterapevtikov (26, 28).

PREDNOSTI IN SLABOSTI

Prednosti scintigrafije z označenimi levkociti so:

- velika občutljivost za prikaz vnetnega procesa;
- možnost prikaza celotnega telesa z eno preiskavo;
- varnost;
- preprosta izvedba (ne zahteva posebne priprave, primerna je tudi za bolnike v splošno slabem stanju).

Slabosti preiskave so:

- poročajo, da je specifičnost 55–100-odstotna, vendar je metoda v osnovi nespecifična; scintigrafsko je slika KVČB enaka kot pri vnetjih drugačne etiologije, npr. pri ishemičnem ali vaskulitičnem kolitisu, pri radiacijskem enteritisu je enaka kot pri infekcijskem itd. (25);
- v primerjavi z radiološkimi metodami daje slabšo anatomsko ločljivost, občasno je težavna natančna zamejitev vnetnega procesa;
- ravnanje s krvnimi pripravki (možnost prenosa okužbe pri laboratorijskem delu, npr. možnost zamenjave vzorca (22) ali okužbe laboratorijskega tehnika).

ZAKLJUČEK

Scintigrafija z označenimi levkociti je slikovna nuklearnomedicinska preiskava, ki s svojo komplementarno vlogo anatomskim diagnostičnim slikovnim metodam pomembno prispeva k obravnavi gastroenteroloških bolnikov s sumom na vnetno dogajanje v trebušni votlini.

Literatura

1. Thakur ML. Cell labeling: achievements, challenges, and prospects. *J Nucl Med* 1981; 22 (11): 1011–4.
2. Roddie ME, Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Henderson BL, Lavender JP, et al. Inflammation: imaging with Tc-^{99m} HMPAO-labeled leukocytes. *Radiology* 1988; 166 (3): 767–72.
3. Rennen HJ, Boerman OC, Oyen WJ, van der Meer JW, Corstens FH. Specific and rapid scintigraphic detection of infection with ^{99m}Tc -labeled interleukin-8. *J Nucl Med* 2001; 42 (1): 117–23.

4. Bhatti M, Chapman P, Peters M, Haskard D, Hodgson HJ. Visualising E-selectin in the detection and evaluation of inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 43 (1): 40–7.
5. Lantto EH, Lantto TJ, Vorne M. Fast diagnosis of abdominal infections and inflammations with technetium-99m-HMPAO labeled leukocytes. *J Nucl Med* 1991; 32 (11): 2029–34.
6. Delgado Castro M, Lancha C, Prats E, Mitjavilla M, Abos D, Martin-Curto LM, et al. The diagnostic value of Tc-99m human polyclonal immunoglobulin imaging compared to Tc-99m HMPAO labeled leukocytes in inflammatory bowel disease. *Clin Nucl Med* 1997; 22 (1): 17–20.
7. Mairal L, de Lima PA, Martin-Comin J, Baliellas C, Xiol X, Roca M, et al. Simultaneous administration of ¹¹¹In-human immunoglobulin and ^{99m}Tc-HMPAO labelled leucocytes in inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med* 1995; 22 (7): 664–70.
8. Arndt JW, Grootsholten MI, van Hogeand RA, Griffioen G, Lamers CB, Pauwels EK. Inflammatory bowel disease activity assessment using technetium-99m-HMPAO leukocytes. *Dig Dis Sci* 1997; 42 (2): 387–93.
9. Middleton SJ, Li D, Wharton S, Reynolds PD, Wraight EP, Hunter JO. Validation of ^{99m}Tc-HMPAO leucocyte scintigraphy in ulcerative colitis by comparison with histology. *Br J Radiol* 1995; 68 (814): 1061–6.
10. Charron M, Orenstein SR, Bhargava S. Detection of inflammatory bowel disease in pediatric patients with technetium-99m-HMPAO-labeled leukocytes. *J Nucl Med* 1994; 35 (3): 451–5.
11. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Basile C, Malaguti P. Technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime granulocyte scintigraphy in Crohn's disease: diagnostic and clinical relevance. *Gut* 1993; 34 (10): 1364–9.
12. Becker W, Fischbach W, Weppner M, Mosl B, Jacoby G, Borner W. Radiolabelled granulocytes in inflammatory bowel disease: diagnostic possibilities and clinical indications. *Nucl Med Commun* 1988; 9 (10): 693–701.
13. Lantto E, Jarvi K, Krekela I, Lantto T, Taavitsainen M, Vedenkangas H, et al. Technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime leucocytes in the assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19 (1): 14–8.
14. Almers S, Granerus G, Franzen L, Strom M. Technetium-99m scintigraphy: more accurate assessment of ulcerative colitis with exametazime-labelled leucocytes than with antigranulocyte antibodies. *Eur J Nucl Med* 1996; 23 (3): 247–55.
15. Stahlberg D, Veress B, Mare K, Granqvist S, Agren B, Richter S, Lofberg R. Leukocyte migration in acute colonic inflammatory bowel disease: comparison of histological assessment and Tc-99m-HMPAO labeled leukocyte scan. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (2): 283–8.
16. Papos M, Nagy F, Narai G, Rajtar M, Szantai G, Lang J, et al. Anti-granulocyte immunoscintigraphy and [^{99m}Tc]hexamethylpropyleneamine-oxime-labeled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (2): 412–20.
17. Almer S, Franzen L, Peters AM, Tjadermo M, Ekberg S, Granerus G, et al. Do technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labeled leukocytes truly reflect the mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 1992; 27 (12): 1031–8.
18. Arndt JW, van der Sluys Veer A, Blok D, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB, et al. Prospective comparative study of technetium-99m-WBCs and indium-111-granulocytes for the examination of patients with inflammatory bowel disease. *J Nucl Med* 1993; 34 (7): 1052–7.
19. Allan RA, Sladen GE, Bassingham S, Lazarus C, Clarke SE, Fogelman I. Comparison of simultaneous ^{99m}Tc-HMPAO and ¹¹¹In oxine labelled white cell scans in the assessment of inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med* 1993; 20 (3): 195–200.
20. Saverymuttu SH, Peters AM, Keshavarzian A, Reavy HJ, Lavender JP. The kinetics of ¹¹¹indium distribution following injection of ¹¹¹indium labelled autologous granulocytes in man. *Br J Haematol* 1985; 61 (4): 675–85.
21. Peters AM. Imaging inflammation: current role of labeled autologous leukocytes. *J Nucl Med* 1992; 33 (1): 65–7.
22. Fleury HJ, Pinson P, Faure M, Masquelier B, Dupon M. HIV-1 transmission during scintigraphy. *Lancet* 2003; 362 (9379): 210.
23. Datz FL. Abdominal abscess detection: gallium, ¹¹¹In-, and ^{99m}Tc-labeled leukocytes, and polyclonal and monoclonal antibodies. *Semin Nucl Med* 1996; 26 (1): 51–64.
24. Peters AM. The utility of [^{99m}Tc]HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med* 1994; 24 (2): 110–27.
25. Voutnis DD, Peters AM. Undiagnosed fever. In: Ell PJ, Gambhir SS, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004.
26. Datz FL. Indium-111-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin Nucl Med* 1994; 24 (2): 92–109.
27. Datz FL, Thorne DA. Effect of antibiotic therapy on the sensitivity of indium-111-labeled leukocyte scans. *J Nucl Med* 1986; 27 (12): 1849–53.
28. Schell-Frederick E, Fruhling J, Van der Auwera P, Van Laethem Y, Klastersky J. ¹¹¹indium-oxine-labeled leukocytes in the diagnosis of localized infection in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1984; 54 (5): 817–24.
29. Even-Sapir E, Barnes DC, Martin RH, LeBrun GP. Indium-¹¹¹-white blood cell scintigraphy in Crohn's patients with fistulae and sinus tracts. *J Nucl Med* 1994; 35 (2): 245–50.
30. Gagliardi PD, Hoffer PB, Rosenfield AT. Correlative imaging in abdominal infection: an algorithmic approach using nuclear medicine, ultrasound, and computed tomography. *Semin Nucl Med* 1988; 18 (4): 320–34.
31. Kolkman JJ, Ross JC, Falke TH, Pena AS. Value of granulocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35 (11): 1676–7.
32. Wheeler JC, Slack NF, Duncan A, Whitehead PJ, Russell G, Harvey RF. The diagnosis of intra-abdominal abscesses in patients with severe Crohn's disease. *Q J Med* 1992; 82 (298): 159–67.

33. Datz FL, Seabold JE, Brown ML, Forstrom LA, Greenspan BS, McAfee JG, et al. Procedure guideline for technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation. Society of nuclear medicine. *J Nucl Med* 1997; 38 (6): 987–90.
34. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European Crohn's and colitis organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i1–5.
35. Giaffer MH. Labelled leucocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease: clinical applications. *Gut* 1996; 38 (1): 1–5.
36. Annovazzi A, Bagni B, Burrioni L, D'Alessandria C, Signore A. Nuclear medicine imaging of inflammatory/infective disorders of the abdomen. *Nucl Med Commun* 2005; 26 (7): 657–64.
37. Viscido A, Aratari A, Maccioni F, Signore A, Caprilli R. Inflammatory bowel diseases: clinical update of practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2005; 26 (7): 649–55.
38. Minei JP, Champine JG. Abdominal abscess. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Saunders, 2002.

Navodila avtorjem

Splošna načela

Uredništvo revije Gastroenterolog objavlja še neobjavljene članke. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je prispevek napisalo več avtorjev, je treba navesti natančen naslov in naslov elektronske pošte tistega, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju besedila za objavo ter mu poslalo prošnjo za pregled odtisa. Za dele članka, ki so povzeti iz drugih člankov (predvsem slike in tabele), mora avtor predložiti dovoljenje za ponatis od imetnika pravice *copyright*.

Če prispevek obravnava slovensko raziskavo na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da je raziskavo odobrila državna Komisija za medicinsko etiko ali kaka druga ustrežna etična komisija.

Prispevki morajo biti napisani v slovenščini ali v angleščini, strokovno in slogovno pravilno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Spremni dopis

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priloženo spremno pismo, ki ga morajo podpisati vsi avtorji. Vsebuje naj izjavo, da članek še ni bil objav-

ljen ali poslan v objavo kakšni drugi reviji (to ne velja za izvlečke in poročila s strokovnih srečanj), da so vsi besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami ter kdaj je raziskavo odobrila etična komisija. Naveden naj bo natančen naslov tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo (polni naslov, telefonska številka in e- naslov).

Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Gastroenterolog, Japljeva 2, 1000 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov borut.stabuc@kclj.si Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (212 x 297 mm). Besedilo napišite z dvojnimi razmikom, strani označite z zaporednimi številkami v zgornjem ali spodnjem desnem kotu. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm.

Raziskovalni članki naj imajo naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse in uvodni članki so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov.

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za vse soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka.

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za soavtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi, oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za soavtorstvo. Soavtorji lahko v spremnem pismu določijo vrstni red avtorjev prispevka.

Druga stran

Izvleček in ključne besede (Abstract, key words): druga stran naj obsega izvleček v slovenščini. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran in naj ne bo daljši od 250 besed, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani in naj ne presegajo 150 besed. Izvleček naj vsebinsko povzema bistveno vsebino dela. Izogibajte se kraticam in okrajšavam. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema:

Izhodišča (Background): Navedite glavni problem in namen raziskave ter hipotezo.

Metode (Methods): Opišite značilnosti izvedbe raziskave, vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Rezultati (Results): Opišite rezultate študije in navedite interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami.

Zaključki (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti morebitno klinično uporabnost rezultatov. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve in katere raziskave so še potrebne pred klinično uporabo.

Izvečke prispevkov, ki nimajo običajne strukture članka (npr. primeri iz klinične prakse, pregledni članki), ustrezno prilagodite. Vsebujejo naj od 50 do 200 besed.

Pod izvleček navedite 3 do 10 *ključnih besed*, ki naj bodo v pomoč pri indeksiranju. Uporabljajte deskriptorje iz *MeSH – Medical Subject Headings*, ki jih navaja *Index Medicus*.

Na **tretjo stran** napišite angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na **naslednjih straneh** naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina krepkega tiska naslovov ali podnaslovov. Naslovi poglavij in podpoglavij morajo biti napisani z malimi črkami. Odstavki morajo biti označeni s prazno vmesno vrstico. Tabele s svojimi naslovi in legendami ter besedila k slikam morajo biti napisani na posebnem listu na koncu članka, za literaturo.

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene s številko, kot jim pripada glede na vrstni red citatov v besedilu. Seznam citirane literature dodajte na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus*.

Navedite imena vseh avtorjev če jih je šest ali manj; če jih je več, navedite prvih šest in dodajte *et al.*

Primeri:

- članek v reviji:
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3.

- volumen s suplementom:
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.
- številka s suplementom:
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.
- poglavje v knjigi:
Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.

Tabele naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom v slovenščini in angleščini. Pojasnjene naj bodo vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti profesionalno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Priložite originale slik oz. fotografije. Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo

označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Če ste slike in tabele vgradili tudi v besedilo, ki ste ga poslali v e-obliki, nujno posebej pošljite tudi originalne datoteke slik in/ali tabel. Besedilo k sliki mora biti napisano v slovenščini in angleščini. Pojasnite vse okrajšave s slike. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Merske enote naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, zapišite njen pomen (razvezavo), v nadaljnjem besedilu (razen v podnaslovih) uporabljajte le kratico.

Uredniško delo. Prispele rokopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik in strokovnemu recenzentu. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pogled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Instructions to the authors

Gastroenterolog is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. Its primary language is, hence, the Slovenian, however, scientific articles, invited papers, and abstracts of professional meetings can also be published in English.

Texts with eventual tables and figures should be submitted in electronic version by e-mail to borut.stabuc@kclj.si. The text should be prepared with Word for Windows (any version), while figures should be attached in the ".tif" format files, and not incorporated in the text, so as to ensure better quality of the printed article. In the paper, location of figures should be clearly indicated, and texts to figures typed at the end of the paper. Tables (with their "titles" and eventual legends) should be written either in plain text, with columns uniformly separated by tabulators, or by the "insert table" (not "draw table") tool on the toolbar menu, without special (auto)formatting. In addition to the above mentioned formats of files, a low resolution ".pdf" file or an out-print of your complete contribution would be welcome, especially if special characters and/or more elaborated formatting (e.g. math formulas) are used in your paper. Names of files should indicate the author and contents, e.g. *Author.doc*, *Author_Fig1.tif* etc.

For the articles, short, concise titles are preferred. Full names of all authors, their academic titles, and affiliations should be stated. Phone, fax, postal and e-mail address of the corresponding author should be provided.

A structured abstract (with Background, Patients and Methods, Results, Conclusions or similarly subtitled paragraphs) of about 250 words, as well as 3–10 key-words (in alphabetical order) should be provided.

The text should give background, methods and results of the research work, a discussion of the latter, and the derived conclusions. The background should explain the main problem, the end-points, and the hypotheses of the research. In presentations of clinical cases the background of the clinical problem should be explained, followed by relevant information on the patients' case. The Patients and Methods should include information on the main characteristics of the carrying out of the research, the studied groups, time relation of the research. In the Results and Discussion sections, only the main results of the research should be presented and dis-

cussed, respectively. In Conclusions only those drawn from the stated results should be stated. In presentations of clinical cases discuss the diagnostic and therapeutic steps taken.

Internationally acknowledged abbreviations are permitted; any other abbreviations should be explained when first used in the text (they should not appear in the title or subtitles).

In the text, every reference to published results, ideas or statements should be clearly marked with ascending numbers in parentheses following the citations. The cited publications should be stated in a list of consecutively numbered references at the end of text according to the following examples:

• **Article from a Journal:**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.

• **Article from a Supplement:**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 275–82.

• **Chapter from a Book:**

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.

Medline abbreviations of journal titles should be used. If the number of authors exceeds 6, state the first three and add et al.

The papers are peer reviewed and you may be asked for eventual amendments as to the contents or/and technical quality.

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*

Department of Gastroenterology

University Medical Centre Ljubljana

SI-1525 Ljubljana, Slovenia

E-mail address: borut.stabuc@kclj.si